



ISSN 1819-6446

Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии

7(4)

Rational Pharmacotherapy in Cardiology

Научно-практический рецензируемый журнал для кардиологов и терапевтов

2011

Генетические факторы, ассоциированные
с тромбозами, и прогноз при ИБС

Подбор дозы варфарина
при фибрилляции предсердий

Розувастатин в качестве геропротектора

Отечественный блокатор гликопротеиновых
рецепторов IIb/IIIa при коронарном стентировании

Идиопатический кальциноз кольца митрального клапана

К 125-летию ацетилсалициловой кислоты

Меры помощи в отказе от курения
в клинических рекомендациях

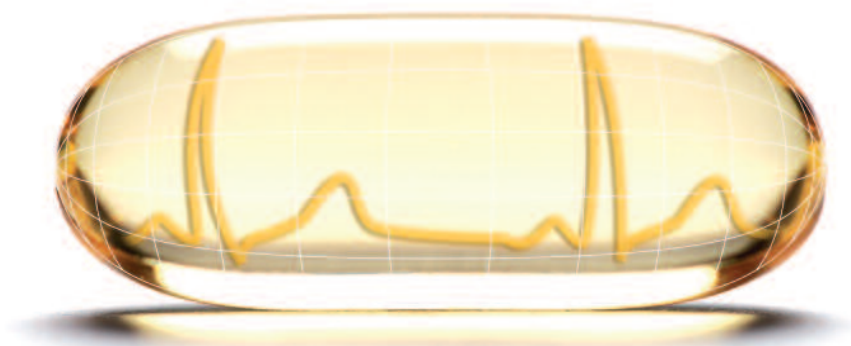
ω -3 полиненасыщенные жирные кислоты
90% для лечения и профилактики ХСН
(заключение совещания экспертов)

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, №4 RATIONAL PHARMACOTHERAPY IN CARDIOLOGY 2011; v.7, N 4

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

Тираж: 5000. Периодичность: 6 раз в год

Подписной индекс «Роспечати»:

20168 - для индивидуальных подписчиков

20169 - для предприятий и учреждений

Подписной индекс «Пресса России»:

81306 - для индивидуальных подписчиков

81309 - для предприятий и учреждений

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

Журнал включен в перечень рецензируемых научных журналов и изданий ВАК

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, каб. 301а

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

Editorial address:

Petroverigsky per. 10, room 301a. Moscow 101990

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

Отпечатано:

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, Стромынка, 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

Казачковцева 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

Melikian T.G.

Design, desktop publishing

Администратор сайта

Website Manager

Краджян Д.А.

Kradjyan D.A.

Главный редактор

Оганов Р.Г.

Editor-in-Chief

Oganov R.G.

Заместители главного редактора

Бойцов С. А.

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)

Бурцев В. И. (Москва)

Васюк Ю. А. (Москва)

Гиляревский С. Р. (Москва)

Голиков А. П. (Москва)

Деев А. Д. (Москва)

Довгалецкий П. Я. (Саратов)

Дошчичин В. Л. (Москва)

Задичонченко 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)

Якусевич В. В. (Ярославль)

Якушин С. С. (Рязань)

Editorial Board

Alexandrov An. A. (Moscow)

Anichkov D. A. (Moscow)

Akhmedzhanov N. M. (Moscow)

Burtsev V. I. (Moscow)

Vasyuk Yu. A. (Moscow)

Gilyarevskiy S. R. (Moscow)

Golikov A. P. (Moscow)

Deev A. D. (Moscow)

Dovgalevsky P. Ya. (Saratov)

Doshchitsin V. L. (Moscow)

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)

Yakusevich 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)

Джулипов 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. (Yerevan, Armenia)

Vardas P. (Heraklion, Greece)

Vijayaraghavan G. (Thiruvananthapuram, India)

DeMaria A. (San Diego, USA)

Dzhulipov 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)

Tsinamdzhvishvili B. V. (Tbilisi, Georgia)

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

**С 1 марта 2011 года
цена на Микардис® 80 мг
и МикардисПлюс®
снижена в 2 раза!***



**Доказанная защита Ваших пациентов с АГ
и высоким риском сердечно-сосудистых осложнений¹**

Пациентам с:

- сахарным диабетом
- периферическим атеросклерозом
- метаболическим синдромом
- поражением органов-мишеней¹

МИКАРДИС® 80 мг
ТЕЛМИСАРТАН 80 мг

МИКАРДИСПЛЮС®
ТЕЛМИСАРТАН 80 мг + ГИДРОХЛОРОТИАЗИД 12,5 мг

**Максимальная ЗАЩИТА органов-мишеней,
контроль АД в течение 24 часов**

Программа ONTARGET: крупнейшее глобальное исследование с сартаном (более 25 000 пациентов, 5,5 года)¹

Информация по медицинскому применению препарата Микардис®.
Торговое название: Микардис® (Micardis®).
Регистрационный номер: П N015387/01 от 15.12.2009 г.
Международное непатентованное название: Телмисартан (Telmisartan).
Лекарственная форма: таблетки. Состав: в одной таблетке содержится 40 мг или 80 мг телмисартана. Показания к применению: артериальная гипертензия; снижение сердечно-сосудистой заболеваемости и смертности у пациентов в возрасте 55 лет и старше с высоким риском сердечно-сосудистых заболеваний.
Противопоказания: повышенная чувствительность к активному веществу или к любому другому компоненту препарата, непереносимость фруктозы, беременность, период кормления грудью, обструктивные заболевания желчевыводящих путей, выраженные нарушения функции печени, возраст пациента до 18 лет. Взаимодействия: Микардис® может усиливать гипотензивный эффект других антигипертензивных препаратов. Другие

клинически значимые взаимодействия не установлены. Дозировка и назначение: Взрослые: рекомендуемая начальная доза Микардиса — 40 мг один раз в день. В случаях, когда оптимальное снижение артериального давления не достигается, дозу Микардиса можно увеличить до 80 мг в день. Пожилые: коррекция доз не требуется. Снижение сердечно-сосудистой заболеваемости и смертности: рекомендуемая доза — 1 таблетка препарата Микардис® 80 мг 1 раз в сутки. В начальный период лечения может потребоваться дополнительная коррекция АД. Побочное действие: головокружение, бессонница, тревожность, депрессия, судороги, инфекции верхних дыхательных путей, выраженное снижение артериального давления, брадикардия, тахикардия, боль в груди, диспепсия, абдоминальные боли, повышение активности «печеночных» трансаминаз, миалгия, артралгия, симптомы, подобные тендиниту, инфекции мочевыводящей системы, сепсис, боль в спине и др. Форма выпуска: таблетки по 40 и 80 мг. Условия хранения: хранить при температуре не выше 30 °С в защищенном от влаги

месте. Хранить в недоступном для детей месте. Срок годности: 4 года. Условия отпуска из аптек: по рецепту врача.

МикардисПлюс® (MicardisPlus®). Пер. номер: П N015915/01 от 22.07.2009 г. (телмисартан + гидрохлоротиазид).

* С 01.03.2011 г. контрактная цена на препараты Микардис® 80 мг и МикардисПлюс® снижена в 1,92 раза — до 630 руб. 00 коп.

© Микардис 40 мг, Микардис 80 мг, МикардисПлюс являются зарегистрированными торговыми марками ООО «Берингер Ингельхайм».

Перед назначением любого упомянутого препарата, пожалуйста, ознакомьтесь с полной инструкцией по его применению.

ООО «Берингер Ингельхайм», 125171, РФ, Москва, Ленинградское шоссе, 16А, стр. 3. Тел. +7 (495) 411-78-01, факс +7 (495) 411-78-02

С вопросами и предложениями обращаться по адресу: 119049, РФ, Москва, ул. Донская, 29/9, стр.1

СОДЕРЖАНИЕ

ОРИГИНАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

- Влияние генетических факторов, ассоциированных с тромбозами, на долгосрочный прогноз больных хронической ишемической болезнью сердца**
А.Л. Комаров, О.О. Шахматова, Д.В. Ребриков,
Д.Ю. Трофимов, Т.И. Коткина, Т.А. Илющенко,
А.Д. Деев, Е.П. Панченко409

- Опыт применения фиксированных комбинаций рамиприла и гидрохлортиазида у пациентов с артериальной гипертензией с высоким и очень высоким риском развития сердечно-сосудистых осложнений (исследование ОПТИМИСТ 2): результаты несравнительного исследования**
И.А. Велижанина, Л.И. Гапон, Е.С. Велижанина,
А.В. Рудаков, Т.С. Жупанова426

- Значение показателей терапевтической эквивалентности при замене оригинального препарата на воспроизведенный на примере фозиноприла**
Н.П. Кутишенко, С.Ю. Марцевич,
Ж.Д. Кобалава, Е.К. Шаварова431

- Особенности сосудистого русла у пациентов с ишемической болезнью сердца и артериальной гипертензией. Место антитромбоцитарной терапии**
Л.А. Хаишева, С.В. Шлык437

- Особенности подбора дозы варфарина у пациентов с фибрилляцией предсердий в зависимости от клинических факторов**
Е.Л. Артанова, Е.В. Салеева, И.М. Соколов, Ю.Г. Шварц442

- Использование розувастатина в качестве геропротектора у лиц, занятых на газодобывающем производстве**
А.Т. Абдрашитова, Т.Н. Панова,
И.А. Белолопенко, М.В. Френкель447

- Эффективность и безопасность блокатора гликопротеиновых рецепторов IIb/IIIa монофрама при коронарном стентировании пациентов с острым инфарктом миокарда**
Э.И. Махиянова, А.С. Галывич452

- Влияние ферротерапии на течение ишемической болезни сердца, сочетающейся с железодефицитом легкой степени у мужчин**
Н.С. Белоусова, Л.В. Фролова,
Г.Э. Черногорюк, Л.И. Тюкалова457

- Гендерные различия в эффективности коррекции факторов риска и приверженности приему рекомендованной лекарственной терапии среди больных, перенесших острый коронарный синдром**
А.Ю. Ефанов, Д.Ф. Низамова, Е.Ф. Дорodneva,
И.В. Медведева, С.В. Шалаев463

КЛИНИЧЕСКИЙ ОПЫТ

- Клинический случай применения прямого ингибитора ренина алискирена в комбинации с блокатором рецепторов ангиотензина II валсартаном и антагонистом кальция амлодипином у пациента с артериальной гипертензией и подагрой**
О.В. Дралова, М.Л. Максимов468

CONTENTS

ORIGINAL STUDIES

- Prothrombotic polymorphisms and long-term prognosis of patients with stable ischemic heart disease**
A.L. Komarov, O.O. Shahmatova, D.V. Rebrikov,
D.Yu. Trofimov, T.I. Kotkina, T.A. Ilyushenko,
A.D. Deev, E.P. Panchenko409

- Use of fixed combinations of ramipril and hydrochlorothiazide in patients with arterial hypertension and high or very high cardiovascular risk (OPTIMIST 2 study): results of the noncomparative study**
I.A. Velizhanina, L.I. Gapon, E.S. Velizhanina,
A.V. Rudakov, T.S. Zhupanova426

- Value of therapeutic equivalence in substitution of original drug with generic by example of fosinopril**
N.P. Kutishenko, S.Yu. Martsevich,
Zh.D. Kobalava, E.K. Shavarova431

- Vascular bed peculiar properties in patients with ischemic heart disease and arterial hypertension. Role of antiplatelet therapy**
L.A. Haisheva, S.V. Shlyk437

- Special considerations regarding warfarin dose titration in patients with atrial fibrillation depending on clinical factors**
E.L. Artanova, E.V. Saleeva, I.M. Sokolov, Y.G. Shvarts442

- Use of rosuvastatin as a geroprotector in people engaged in natural gas producing**
A.T. Abdrashitova, T.N. Panova,
I.A. Belolapenko, M.V. Frenkel447

- Efficacy and safety of glycoprotein IIb/IIIa blocker monofram in coronary stenting in patients with acute myocardial infarction**
E.I. Makhiyanova, A.S. Galyavich452

- Effect of ferrotherapy on course of ischemic heart disease associated with mild iron deficiency in men**
N.S. Belousova, L.V. Frolova,
G.E. Chernogoryuk, L.I. Tyukalova457

- Gender differences in the efficacy of risk factors correction and treatment compliance in patients after acute coronary syndrome**
A.Y. Efanov, D.F. Nizamova, E.F. Dorodneva,
I.V. Medvedev, S.V. Shalaev463

NOTES FROM PRACTICE

- Combination of direct rennin inhibitor - aliskiren, angiotensin II receptor blocker - valsartan, and calcium channel blocker - amlodipine, in therapy of hypertensive patient with gout (case report)**
O.V. Dralova, M.L. Maksimov468

Лизис тромба левого желудочка в результате комбинированной антикоагулянтной терапии фраксипарином и варфарином у больной дилатационной кардиомиопатией с хронической сердечной недостаточностью. Описание клинического случая	
O.V. Uskova, K.O. Sobolev, G.E. Gendlin, A.V. Melekhov	473

ТОЧКА ЗРЕНИЯ

Сартаны второго поколения: расширение терапевтических возможностей	
S.V. Nedogoda	477
Клиническое значение идиопатического кальциноза кольца митрального клапана	
N.S. Chipigina, G.M. Urvacheva, N.A. Shostak	483

АКТУАЛЬНЫЕ ВОПРОСЫ КЛИНИЧЕСКОЙ ФАРМАКОЛОГИИ

В центре внимания препараты магния	
I.I. Esenova	487
К 125-летию ацетилсалициловой кислоты	
I.N. Bokarev, L.V. Popova	492
Периндоприл — возможности антигипертензивной и нефропротективной терапии	
O.V. Dralova, M.L. Maksimov	501

РЕКОМЕНДАЦИИ ПО ЛЕЧЕНИЮ

Согласованное мнение экспертов о роли этиловых эфиров ω-3 полиненасыщенных жирных кислот 90% для лечения и профилактики хронической сердечной недостаточности	
Заключение совещания экспертов, июнь 2011 года	507
Меры помощи в отказе от курения в зарубежных клинических рекомендациях по лечению и профилактике сердечно-сосудистых заболеваний	
M.S. Berezhnova	510

ФОРУМЫ

Исследование STICH — значимость лекарств у больных ИБС оказалась выше, чем ожидалась	
S.Yu. Martsevich, N.P. Kutishenko	516

ИНФОРМАЦИЯ

Подписка на журнал	523
---------------------------------	------------

Left ventricular clot lysis due to combined anticoagulant therapy with warfarin and fraxiparine in patient with dilated cardiomyopathy and chronic heart failure. The clinical case	
O.V. Uskova, K.O. Sobolev, G.E. Gendlin, A.V. Melekhov	473

POINT OF VIEW

Sartans of the second generation: therapeutic potential extension	
S.V. Nedogoda	477
Clinical importance of idiopathic mitral annular calcification	
N.S. Chipigina, G.M. Urvacheva, N.A. Shostak	483

CURRENT QUESTIONS OF CLINICAL PHARMACOLOGY

Focus on magnesium based drugs	
I.I. Esenova	487
On the 125th anniversary of acetylsalicylic acid	
I.N. Bokarev, L.V. Popova	492
Perindopril: the possibility of antihypertensive and renoprotective therapy	
O.V. Dralova, M.L. Maksimov	501

THERAPY GUIDELINES

Expert consensus on ethyl ether of ω-3 polyunsaturated fatty acids 90% for therapy and prevention of chronic heart failure	
Executive summary of expert council, June 2011	507
Methods of assistance for smoking cessation in international clinical recommendations for treatment and prevention of cardiovascular disease	
M.S. Berezhnova	510

FORUMS

The STICH trial — the importance of drugs in patients with coronary artery disease was higher than expected	
S.Yu. Martsevich, N.P. Kutishenko	516

INFORMATION

Subscription to the journal	523
--	------------

PROTHROMBOTIC POLYMORPHISMS AND LONG-TERM PROGNOSIS OF PATIENTS WITH STABLE ISCHEMIC HEART DISEASE

A.L. Komarov¹, O.O. Shahmatova^{1*}, D.V. Rebrikov^{2,3}, D.Yu. Trofimov², T.I. Kotkina¹, T.A. Ilyushenko¹, A.D. Deev⁴, E.P. Panchenko¹

¹ Russian Cardiology Research and Production Complex. Tretya Cherepkovskaya ul. 15a, Moscow, 121552 Russia

² «DNA-Technology» Research and Production Company. Varshavskoe shosse 125Ж-6, Moscow, 117587 Russia

³ General Genetics Institute named after N.I. Vavilov. Gubkina ul. 3, Moscow, 119991 Russia

⁴ State Research Center for Preventive Medicine. Petroverigsky per. 10, Moscow, 101990 Russia

Prothrombotic polymorphisms and long-term prognosis of patients with stable ischemic heart disease

A.L. Komarov¹, O.O. Shahmatova^{1*}, D.V. Rebrikov^{2,3}, D.Yu. Trofimov², T.I. Kotkina¹, T.A. Ilyushenko¹, A.D. Deev⁴, E.P. Panchenko¹

¹ Russian Cardiology Research and Production Complex. Tretya Cherepkovskaya ul. 15a, Moscow, 121552 Russia

² «DNA-Technology» Research and Production Company. Varshavskoe shosse 125Ж-6, Moscow, 117587 Russia

³ General Genetics Institute named after N.I. Vavilov. Gubkina ul. 3, Moscow, 119991 Russia

⁴ State Research Center for Preventive Medicine. Petroverigsky per. 10, Moscow, 101990 Russia

Aim. To estimate influence of thrombosis associated genetic factors on cardiovascular complications (CVC) occurrence in patients with stable ischemic heart disease (IHD) on the base of 5-year prospective survey. **Material and methods.** A total of 503 patients with the mean age of 59.4 years were enrolled into the study. The follow-up period was 5.4 years. Composite endpoint included the following cases of fatal and nonfatal CVC: death, acute coronary syndrome, ischemic stroke/transient ischemic attack, peripheral arterial thrombosis and revascularization of affected vascular system. We determined prevalence and prognostic value of mutations and polymorphisms in genes that encode blood clotting factors (factor V Leiden G1691A, prothrombin G20210A, β -fibrinogen 455G>A), platelet GPIIb/IIIa receptor (C1565T) and enzymes involved in homocysteine metabolism (methylenetetrahydrofolate reductase (C667T MTHFR) and A1298C, methionine synthase (MTR) A2756G, methionine synthase-reductase (MTRR) A66G and transcobalamin (TCN) C776G).

Results. Overall incidence rate of vascular events made up 31.0%. MTHFR and TCN polymorphisms proved to be significant in regard to cardiovascular risk among all studied genetic indices. Carriage of at least C667T one MTHFR polymorphic allele increased risk of CVC 1.64 times (95% confidence interval (CI) 1.2-2.3, $p=0.003$). Homozygous carriage of MTHFR 1298 AA and TCN 776 CC "wild" genotypes increased risk of CVC 1.63 times (95% CI 1.2-2.3, $p=0.006$) and 1.37 times (95% CI 1.001-1.89, $p=0.04$), respectively. Such genetic variants as MTHFR C667T/CT and 1298 AA impacted prognosis only given concomitant decrease in plasma folate level, which was observed in 56.1% of the patients.

Conclusion. It can be recommended to test the presence of MTHFR C667T, MTHFR 1298 AA and TCN 776 CC, and to simultaneously assess folate level in IHD patients in order to clarify risk of unfavorable cardiovascular events.

Key words: stable ischemic heart disease, prothrombotic polymorphisms, homocysteine metabolism, folate

Rational Pharmacother. Card. 2011;7(4):409-425

Влияние генетических факторов, ассоциированных с тромбозами, на долгосрочный прогноз больных хронической ишемической болезнью сердца

А.Л. Комаров¹, О.О. Шахматова^{1*}, Д.В. Ребриков^{2,3}, Д.Ю. Трофимов², Т.И. Коткина¹, Т.А. Илющенко¹, А.Д. Деев⁴, Е.П. Панченко¹

¹ Российский кардиологический научно-производственный комплекс. 121552, Москва, 3-я Черепковская ул., 15а

² Научно-производственная фирма «ДНК-Технология». 117587, Москва, Варшавское шоссе, 125Ж, корп. 6

³ Институт общей генетики им. Н.И. Вавилова. 119991, Москва, ул. Губкина, 3

⁴ Государственный научно-исследовательский центр профилактической медицины. 101990 Москва, Петроверигский пер., 10

Цель. На основании результатов пятилетнего проспективного наблюдения определить роль генетических факторов, ассоциированных с тромбозами, в развитии сердечно-сосудистых осложнений (ССО) у больных со стабильной ишемической болезнью сердца (ИБС).

Материал и методы. В исследование были включены 503 больных, средний возраст которых составил 59,4 лет. Продолжительность наблюдения — 5,4 года. Комбинированная конечная точка включала случаи фатальных и нефатальных ССО: смерти, острого коронарного синдрома, ишемического инсульта/транзиторной ишемической атаки, периферического артериального тромбоза и реваскуляризации пораженного сосудистого бассейна. Определены распространенность и влияние на прогноз мутаций и полиморфизмов генов, кодирующих факторы свертывания крови (фактор V Лейден G1691A, протромбин G20210A, β -фибриноген 455 G>A), рецептор тромбоцитов GPIIb/IIIa (C1565T) и ферменты, участвующие в обмене гомоцистеина (метилентетрагидрофолатредуктаза (MTHFR) C667T и A1298C, метионинсинтаза (MTR) A2756G, метионинсинтаза-редуктаза (MTRR) A66G и транскобаламин (TCN) C776G).

Результаты. Суммарная частота сосудистых событий составила 31,0%. Из всех изученных генетических показателей значимыми в отношении риска развития сосудистых событий оказались полиморфизмы MTHFR и TCN. Носительство хотя бы одной полиморфной аллели MTHFR 677T повышало риск развития ССО в 1,64 раза (95% доверительный интервал (ДИ) 1,2-2,3, $p=0,003$). Гомозиготное носительство «диких» генотипов MTHFR 1298 AA и TCN 776 CC повышало риск развития ССО, соответственно, в 1,63 раза (95% ДИ 1,2-2,3, $p=0,006$) и в 1,37 раза (95% ДИ 1,001-1,89, $p=0,04$). Влияние на прогноз генетических вариантов MTHFR C667T/CT и 1298 AA проявилось при условии сопутствующего снижения уровня фолиевой кислоты плазмы крови, наблюдавшегося у 56,1% обследованных больных.

Заключение. Выявление носительства генотипов MTHFR C667T и 1298 AA, и TCN 776 CC, а также сопутствующее определение уровня фолиевой кислоты могут быть рекомендованы больным ИБС с целью уточнения риска развития неблагоприятных сердечно-сосудистых событий.

Ключевые слова: стабильная ишемическая болезнь сердца, протромботические полиморфизмы, обмен гомоцистеина, фолиевая кислота.

РФК 2011;7(4): 409-425

*Corresponding author (автор, ответственный за переписку): olga.shahmatova@gmail.com

Author's information:

Andrey L. Komarov – PhD., MD, Senior research associate, Russian Cardiology Research and Production Complex

Olga O. Shahmatova – PhD, MD, Junior research associate, the same Complex

Denis V. Rebrikov – PhD, R&D Director of «DNA-Technology» Research and Production Company; Head of «Genetic Polymorphism» center of General Genetics Institute named after Vavilov N.I.

Dmitry Y. Trofimov – PhD, CEO of «DNA-Technology» Research and Production Company

Tatiana I. Kotkina – MD, Head of the clinical-diagnostic laboratory, the same Complex

Tatiana A. Ilyushenko – MD, Postgraduate student, the same Complex

Alexander D. Deev – PhD, Head of the biostatistics laboratory of the State Research Center for Preventive Medicine

Elizaveta P. Panchenko – PhD, MD, Professor, Head of the atherothrombosis clinical problems laboratory, the same Complex

Сведения об авторах:

Комаров Андрей Леонидович – к.м.н., старший научный сотрудник Российского кардиологического научно-производственного комплекса
Шахматова Ольга Олеговна – к.м.н., младший научный сотрудник того же комплекса

Ребриков Денис Владимирович – д.б.н., директор по науке НПФ «ДНК-Технология»; руководитель центра коллективного пользования отделения биологических наук РАН «Генетический полиморфизм» Института общей генетики им. Н.И. Вавилова

Трофимов Дмитрий Юрьевич – д.б.н., генеральный директор НПФ «ДНК-Технология»

Коткина Татьяна Ивановна – руководитель клинко-диагностической лаборатории Российского кардиологического научно-производственного комплекса

Илющенко Татьяна Анатольевна – аспирант того же комплекса
Деев Александр Дмитриевич – к.физ.-мат.н., руководитель лаборатории биostatистики Государственного научно-исследовательского центра профилактической медицины

Панченко Елизавета Павловна – д.м.н., профессор, руководитель лаборатории клинических проблем атеротромбоза Российского кардиологического научно-производственного комплекса

Cardiovascular diseases attributed to atherothrombosis such as ischemic heart disease (IHD) and cerebrovascular disease (CVD) are the main reason of mortality and incapacitation in developed countries. They cause about half of all cases of death and about 23% of cases of incapacitation in Europe [1].

Standard scales (SCORE, PROCAM, PRIME and others) mainly evaluate clinical findings, and do not allow to adequately estimate cardiovascular complications (CVC) risk, and to reveal those who need active preventive measures [1]. Detection of gene polymorphisms probably associated with atherothrombosis will certainly be useful in cardiovascular risk estimation. Prognostic value of gene polymorphisms, which encode different classes of proteins involved in atherosclerosis pathogenesis (apolipoproteins, kinesins, integrins, inflammatory factors and others) is actively studied now [2,3]. Considering close correlation between atherogenesis and thrombogenesis processes it is important to study polymorphisms of haemostatic system genes.

Correlation of some of them (primarily of Factor V Leiden mutation and prothrombin gene polymorphism) with venous thrombosis and embolism, and with systemic thromboembolic complications of atrium fibrillation has been proved by now [4-7]. Population surveys revealed no significant association of atherothrombotic events with hemostatic system hereditary impairment in initially healthy people [8-11]. It is not completely clear if prothrombotic mutations and polymorphisms can be regarded as additional risk factors in patients with clinical findings of atherothrombosis.

The aim of the study was to evaluate influence of genetic risk factors associated with thrombosis on cardiovascular complications occurrence in patients with stable IHD based on five-year prospective study results.

Material and methods

Patients over 35 with stable IHD were enrolled into the study. Either anamnesis data (previous episode of acute coronary syndrome (ACS) more than one month ago or myocardium revascularization) or stress testing and coronary angiography verified diagnosis of IHD. Examination of patients included angina pectoris functional class estimation (in accordance with classification adopted by Canadian Cardiovascular Society) and heart failure functional class evaluation (in accordance with New York Heart Association classification). All patients received 12-lead ECG monitoring and echocardiography examination with left ventricle ejection fraction detection.

Patients were also examined for CVD and periph-

Заболелания сердечно-сосудистой системы, обусловленные атеротромбозом, прежде всего ишемическая болезнь сердца (ИБС) и цереброваскулярная болезнь (ЦВБ), являются ведущей причиной смертности и инвалидизации населения развитых стран. Так, в Европе на их долю приходится около половины всех случаев смерти и 23% случаев утраты трудоспособности [1].

Стандартные шкалы (SCORE, PROCAM, PRIME и др.), учитывающие, как правило, только клинические показатели, не позволяют полностью охарактеризовать степень риска сердечно-сосудистых осложнений (ССО) и выявить всех лиц, нуждающихся в активной профилактике [1]. Определение генетических полиморфизмов, которые могли бы быть связаны с возникновением атеротромбоза, безусловно, окажется полезным для оценки индивидуального риска этого заболевания. В настоящее время активно изучается прогностическая значимость полиморфизмов генов, кодирующих различные классы белков, участвующих в патогенезе атеросклероза (аполипопротеины, кинезины, интегрины, факторы воспаления и т.д.) [2,3]. Учитывая тесную взаимосвязь процессов атерогенеза и тромбообразования, особое внимание привлекает полиморфизм генов системы гемостаза.

На сегодняшний день доказана связь некоторых из них (в первую очередь — мутации фактора V Лейден и полиморфизма гена протромбина) с возникновением венозных тромбозов и эмболий, а также системных тромбоэмболических осложнений мерцательной аритмии [4-7]. Что касается атеротромботических событий, то популяционные исследования не обнаружили значимой ассоциации врожденных нарушений системы гемостаза с их развитием у исходно здоровых лиц [8-11]. Могут ли протромботические мутации и полиморфизмы рассматриваться в качестве дополнительных факторов риска (ФР) у больных с уже имеющимися клиническими проявлениями атеротромбоза, до конца неясно.

Цель работы — на основании результатов пятилетнего проспективного наблюдения определить роль генетических ФР, ассоциированных с тромбозами, в развитии сердечно-сосудистых осложнений у больных со стабильной ИБС.

Материал и методы

Для участия в исследовании отбирались пациенты в возрасте старше 35 лет со стабильным течением ИБС. Диагноз ИБС верифицировался данными анамнеза в виде перенесенного эпизода острого коронарного синдрома (ОКС) более 1 мес назад или реваскуляризации миокарда, или с помощью нагрузочных стресс-тестов и коронароангиографии. Обследование больных включало оценку функционального класса стенокардии (согласно классификации Канадского кардиологического общества) и явлений недостаточности кровообращения (согласно классификации Нью-Йоркской кардиологической ассоциации). Всем больным регистрировалась ЭКГ в 12 отведениях и проводилась эхокардиография с оценкой фракции выброса левого желудочка.

eral artery occlusive disease (PAOD). The CVD diagnostic criteria were as follows: previous ischemic stroke (IS) or transitory ischemic attack (TIA) more than two months ago, revascularization in carotid system, carotid stenosis >50% (including asymptomatic) at duplex scanning. The criteria of PAOD were as follows: decrease in ankle-brachial index <0.9 (asymptomatic or with intermittent claudication symptoms) or previous revascularization of peripheral arteries.

Atherosclerotic lesion extent was estimated along with "classic" cardiovascular risk factor, such as arterial hypertension, smoking, diabetes mellitus, obesity, dyslipidemia, and renal insufficiency.

Exclusion criteria were recent episodes either of ACS (less than 1 month ago) or of IS/TIA (less than 2 months ago), and signs of severe angina pectoris (functional class IV) or of heart failure (NYHA IV).

Patients with severe comorbidities which could autonomously impact prognosis, such as active oncologic process, lung diseases (type II-III respiratory failure), renal failure (creatinine clearance <30 ml/min), and hepatic failure (more than three times increase in activity of transaminases and/or in total bilirubin level) were also excluded from the study.

All patients were genotyped for allelic variants of genes encoding the following hemostatic system elements: coagulation factor V (Leiden mutation, G1691A), prothrombin (G20210A), fibrinogen β -chain (455 G>A) and platelet glycoprotein IIIa receptor for fibrinogen (1565 T>C Leu33Pro).

We also studied polymorphisms in genes encoding key enzymes of homocysteine conversion cycle. Prevalence of the following allelic variants of genes was estimated: methylentetrahydrofolate reductase (MTHFR) C667 T, MTHFR A1298C, methionine synthase (MTR) A2756G, methionine synthase-reductase (MTRR) A66G, and transcobalamin (TCN) C776G. We also estimated folate and vitamin B₁₂ levels in plasma, which are main cofactors of reactions catalyzed by these enzymes (Fig. 1) [12, 13].

"DNA-Technology" Research and Production Company (Russia) provided a base for genetic research, and commercial sets of reagents. Genotype was detected by the "real time" polymerase-chain reaction (PCR) method with subsequent estimation of amplification products melting curve and allele-specific fluorescent-labeled oligo-nucleotide samples. Not less than 500 genome-equivalents per a reaction were studied. Each sample was tested in two replications. PCR was carried out in detecting amplifier DTprime (DNA-Technology, Russia) in accordance with the following protocol: 94°C – 10 sec, 64°C – 10 sec, 72°C – 10 sec during 45 cycles. Melting curves were obtained after PCR by heating the reaction mixture within interval

Также проводилось обследование на предмет выявления ЦВБ и атеросклеротического поражения артерий нижних конечностей (АПАНК). Критериями диагноза ЦВБ служили анамнез ишемического инсульта (ИИ) или транзиторной ишемической атаки (ТИА) более 2 мес назад, ревазуляризация в бассейне сонных артерий, а также наличие каротидного стеноза >50% (в т.ч. бессимптомного), выявляемого при дуплексном сканировании. Критериями АПАНК были снижение лодыжечно-плечевого индекса <0,9 (бессимптомное или с клиникой перемежающейся хромоты) либо предшествующая ревазуляризация периферических артерий.

Наряду с определением распространенности атеросклеротического процесса предусматривалась оценка «классических» сердечно-сосудистых факторов риска: артериальной гипертонии, курения, сахарного диабета, ожирения, нарушений липидного обмена, почечной недостаточности.

Критериями невключения в исследование являлись недавние эпизоды ОКС (менее 1 мес назад) или ИИ/ТИА (менее 2 мес назад), наличие клиники тяжелой стенокардии (IV функциональный класс) либо недостаточности кровообращения (NYHA IV).

Кроме того, не включались больные с тяжелой сопутствующей патологией, способной оказать самостоятельное влияние на прогноз, в том числе с активным онкологическим процессом, выраженными нарушениями функции органов дыхания (дыхательная недостаточность 2-3 степени), почек (клиренс креатинина <30 мл/мин) или печени (более чем трехкратное повышение активности трансаминаз и/или уровня общего билирубина).

Все больные были генотипированы по аллельным вариантам генов, кодирующих следующие компоненты системы гемостаза: V фактор свертывания (мутация Лейден, G1691A), протромбин (G20210A), β -цепь фибриногена (455 G>A) и гликопротеин IIIa тромбоцитарного рецептора фибриногена (1565 T>C Leu33Pro).

Также изучались полиморфизмы генов, кодирующих ключевые ферменты цикла обмена гомоцистеина. Изучалась распространенность аллельных вариантов генов метилентетрагидрофолатредуктазы MTHFR C667 T, MTHFR A1298C, метионинсинтазы (MTR) A2756G, метионинсинтазы-редуктазы (MTRR) A66G и транскобаламина (TCN) C776G. Кроме того, определялось содержание в плазме фолиевой кислоты (ФК) и витамина B₁₂, являющихся основными кофакторами реакций, катализируемых данными ферментами (рис. 1) [12, 13].

Генетическое исследование было выполнено на базе НПФ «ДНК-Технология» с использованием коммерческих наборов реагентов (ДНК-Технология, Россия). Генотип определяли методом полимеразной цепной реакции (ПЦР) «в реальном времени» со снятием кривых плавления продуктов амплификации и аллель-специфичных флуоресцентно-меченых олигонуклеотидных проб после ПЦР. В исследование брали не менее 500 геном-эквивалентов на реакцию. Каж-

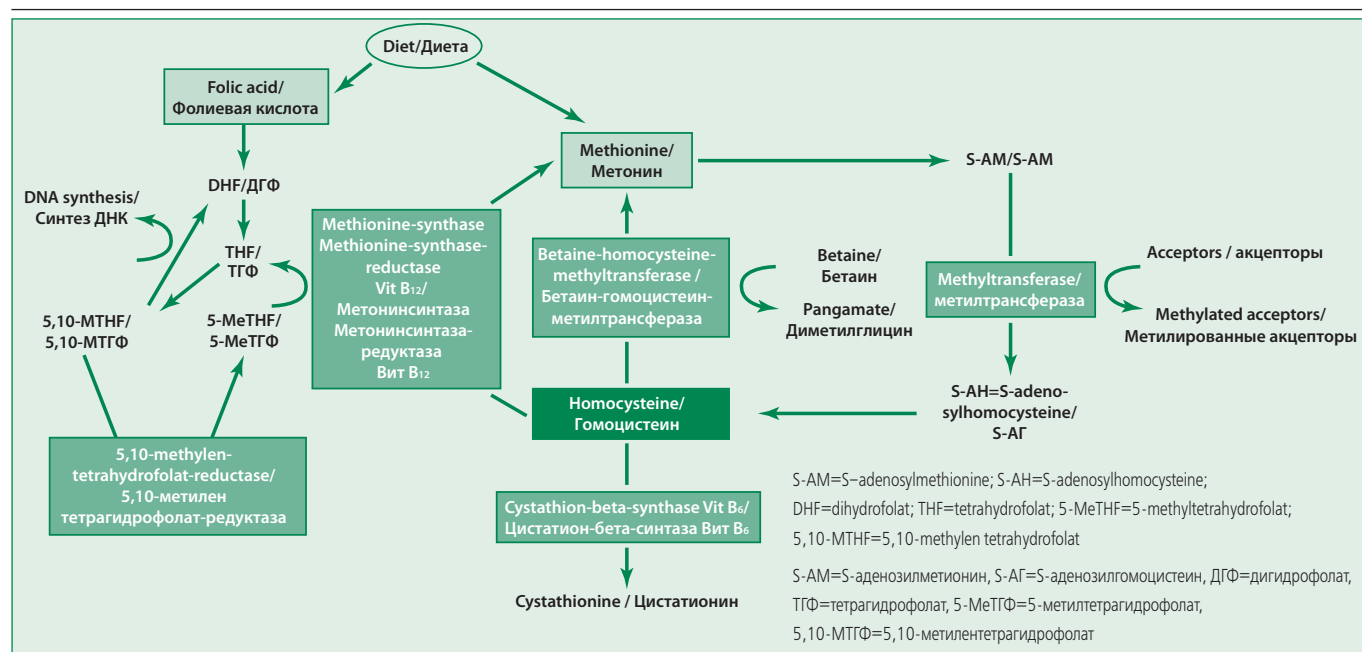


Figure 1. Homocysteine metabolism

Рис. 1. Метаболизм гомоцистеина

of 40–94°C. PCR results were analyzed automatically with DTPRIME software, version 7.5 (DNA-Technology, Russia).

Abbot AxSYM System and commercial set of reagents AxSYM Folate were used to detect folate concentration by the ion trap method. Reference values of folate concentration were 7.2–20 ng/ml.

Abbot AxSYM System and commercial set of reagents AxSYM B₁₂ were used to estimate vitamin B₁₂ level by the enzyme immunoassay method. Reference values of cobalamin concentration were 200–1000 pg/ml.

At the beginning of the study drug therapy was evaluated, and, if necessary, it was corrected in line with contemporary evidence-based guidelines. All patients were recommended to take antiplatelet agents (acetylsalicylic acid, clopidogrel or their combination), β -blockers, ACE-inhibitors, and statins if no contraindications were revealed.

The mean follow-up period made up about 5 years (3–7.5 years). The following fatal and nonfatal CVC were registered during the follow-up period: cardiovascular death, ACS, IS, TIA, peripheral arterial thrombosis, and affected vascular system revascularization (coronary bypass, percutaneous coronary intervention, carotid endarterectomy, and lower limbs revascularization).

Statistical analysis was performed in Statistical Analysis System (SAS). The Cox proportional hazards model using SAS PROC PHREG procedure was applied to model survival rate and to estimate significant prognostic indices (clinical, biochemical, genetic). We used a macroprocedure to test significance of many con-

дый образец тестировали в двух повторностях. ПЦР проводили в детектирующем амплификаторе ДТпрайм (ДНК-Технология, Россия) по следующей программе: 94 °C – 10 сек, 64 °C – 10 сек, 72 °C – 10 сек в течение 45 циклов со снятием кривых плавления после ПЦР путем нагрева реакционной смеси в интервале от 40 до 94 °C. Анализ результатов ПЦР проводили в автоматическом режиме с использованием программного обеспечения версии 7.5 к прибору ДТпрайм (ДНК-Технология, Россия).

Концентрацию ФК определяли методом захвата ионов с использованием коммерческого набора реактивов AxSYM Folate на приборе «AxSYM System», Abbott. Референсные значения концентрации ФК 7,2–20 нг/мл.

Уровень витамина В₁₂ определяли методом иммуноферментного анализа с использованием коммерческого набора реактивов AxSYM B₁₂ на приборе «AxSYM System», Abbott. Референсные значения концентрации кобаламина 200–1000 пг/мл.

При включении в исследование проводилась оценка медикаментозной терапии и в случае необходимости — ее коррекция в соответствии с рекомендациями, основанными на современных принципах доказательной медицины. Всем больным при отсутствии противопоказаний был рекомендован прием антиагрегантов (аспирина, клопидогрела или их комбинации), бета-блокаторов, ингибиторов АПФ и статинов.

Продолжительность наблюдения составила от 3 до 7,5 лет (в среднем 5 лет), на протяжении которых регистрировали следующие фатальные и нефатальные ССО: сердечно-сосудистую смерть, ОКС, ИИ, ТИА, периферический артериальный тромбоз, случаи реваскуляризации пораженного сосудистого бассейна (коронарное шунтирование, чрескожное коронарное вмешательство, каротидную

tinuous, categorical and categorized indices, considering influence of indices with proven significance (such as age) that were forcibly included into the model.

Significance of analyzed variables was evaluated by Wald chi-square test. The obtained values are presented in tables and figures as n (%) and $M \pm m$.

Results

A total of 503 patients (387 men and 116 women) with the mean age of 59.4 were enrolled into the study (Table 1).

High prevalence of atherothrombosis risk factors, including arterial hypertension (89.4%), smoking (36.4%), diabetes mellitus (18.5%), obesity (33.2%), and renal function impairment (53.6%) was observed. Three quarters of the patients suffered from angina pectoris of functional class II-III. More than a half of the patients had experienced episodes of ACS with or without ST-segment elevation, and nearly 20% had severe multivessel impairment of coronary system. Almost a quarter of the patients (24.4%) revealed clinically significant atherosclerotic lesion of more than one vascular basin. 18.5% of the patients revealed IHD in combination with CVD; 24.4% of the patients had both IHD and PAOD; 7.9% of the patients demonstrated widespread damage of all the three main vascular systems.

Genotyping results are summarized in Table 2. Predictably, Leiden mutation and prothrombin gene polymorphism were most rarely found in the examined cohort (in 3.6% and 2.4% of the patients respectively). Majority of the patients were heterozygous for these polymorphisms; homozygous presence of Leiden mutation was found only in one patient.

More than a half of the patients revealed 455 G>A polymorphism in the fibrinogen β -chain gene, which is located in 5'-end noncoding region of the gene and does not cause any structural changes of protein, but leads to increase in its plasma level. One third of the patients shown C1565T polymorphism in gene of platelet fibrinogen receptor IIIa subunit which is responsible for the final stage of platelet aggregation.

Polymorphisms in genes that encode proteins involved in homocysteine metabolism were observed significantly more often. These were: MTHFR C677T – 50.8%; MTHFR A1298C – 54.7%, MTR A2756G – 53.1%, MTRR A66G – 60.1% and TCN C776G – 61.9%.

Follow-up period was 3.5 to 7.5 years (mean duration – 5.4 ± 0.1 years). Cardiovascular complications registered in IHD patients are summarized in Table 3.

Cumulative frequency of endpoint calculated as a sum of all cases of atherothrombosis exacerbation (fa-

эндартерэктомии, реваскуляризацию артерий нижних конечностей).

Статистический анализ данных проводился в системе SAS (Statistical Analysis System). Для моделирования выживаемости и определения прогностически значимых показателей (клинических, биохимических, генетических) использовалась регрессионная модель пропорционального риска (Кокса), реализованная в процедуре SAS PROC PHREG. Была использована макропроцедура, позволяющая тестировать на значимость множество непрерывных, категориальных или категоризованных показателей при учете влияния заведомо значимых показателей (таких как возраст), включаемых в модель насильственно. Значимость тестируемых переменных определялась с помощью асимптотического критерия хи-квадрат Вальда. В таблицах и рисунках полученные значения представлены в виде n (%) и $M \pm m$.

Результаты

В исследование были включены 503 больных (387 мужчин и 116 женщин), средний возраст которых составил 59,4 лет (табл. 1).

Была выявлена высокая распространенность ФР атеротромбоза, включая артериальную гипертонию (84,9%), курение (36,4%), сахарный диабет (18,5%), ожирение (33,2%) и нарушение функции почек (53,6%). Три четверти пациентов имели стенокардию II–III функционального класса. Более половины больных ранее перенесли эпизод ОКС с подъемом или без подъема сегмента ST, и почти 20% имели тяжелое многососудистое поражение коронарного русла. Почти четверть пациентов (24,4%) характеризовались клинически значимым атеросклеротическим поражением более чем в 1 сосудистом бассейне. Сочетание ИБС с ЦВБ было выявлено у 18,5% пациентов, ИБС с АПАНК – у 24,4%; 7,9% больных имели распространенное поражение всех трех основных сосудистых бассейнов.

Результаты генотипирования представлены в табл. 2. Как и ожидалось, в обследованной когорте реже всего встречались мутация Лейден и полиморфизм гена протромбина (соответственно, у 3,6% и 2,4% пациентов). Большая часть больных была гетерозиготами по указанным полиморфизмам, гомозиготное носительство мутации Лейден было выявлено только у одного пациента.

Почти у половины больных был выявлен полиморфизм 455 G>A в гене β -цепи фибриногена, который локализован в 5'-концевой некодирующей части гена и не вызывает структурных изменений белка, но приводит к повышению его уровня в плазме крови. У трети пациентов обнаружен полиморфизм гена субъединицы IIIa C1565T тромбоцитарного рецептора к фибриногену, ответственного за финальный этап агрегации тромбоцитов.

Значительно чаще встречались полиморфизмы генов белков, участвующих в обмене гомоцистеина: MTHFR C667 T – 50,8%; MTHFR A1298C – 54,7%; MTR A2756G – 53,1%; MTRR A66G – 60,1% и TCN C776G – 61,9%.

Table 1. Clinical characteristics of patients with stable IHD included into the study (n=503)

Табл. 1. Клиническая характеристика больных стабильной ИБС, включенных в исследование (n=503)

Parameter/Параметр	Value*/Значение*
Men/Мужчины	387 (76.9)
Age, years/Возраст, годы	59.4±0.4
"Classic" risk factors/«Классические» факторы риска	
• Arterial hypertension/Артериальная гипертензия	427 (84.9)
• Smoking in anamnesis/currently/Курение в анамнезе/в настоящее время	183 (36.4)/118 (23.5)
• Diabetes mellitus/Сахарный диабет	93 (18.5)
• Total cholesterol, mmol/l/Общий холестерин, ммоль/л	5.2±0.06
• Triglycerides, mmol/l/Триглицериды, ммоль/л	1.9±0.04
• Hypercholesterolemia**/Гиперхолестеринемия**	405 (80.5)
• BMI, kg/m ² /ИМТ, кг/м ²	28.5±0.19
• Overweight (BMI 25.0–29.9 kg/m ²)/Obesity (BMI ≥30.0 kg/m ²)/ Избыточная масса тела (ИМТ 25,0–29,9 кг/м ²)/Ожирение (ИМТ ≥30,0 кг/м ²)	226 (44.9)/167 (33.2)
Mild to moderate renal insufficiency (creatinine clearance 30–89 ml/min)/ Начальное либо умеренное нарушение функции почек (клиренс креатинина 30–89 мл/мин)	269 (53.6)
Anamnesis of erosive gastritis/Анамнез эрозивного гастрита	73 (14.5)
Angina pectoris of functional class II–III/Стенокардия напряжения II–III функциональный класс	378 (75.1)
Previous ACS with ST elevation/without ST elevation/ОКС в анамнезе с подъемом ST/без подъема ST	291 (57.9)/116 (23.1)
Previous PCI/CB/ ЧКВ/КШ в анамнезе	333 (66.2)/64 (12.7)
Left bundle branch block complete/incomplete/Блокада ЛНПГ полная/неполная	27 (5.37)/11 (2.2)
Chronic heart failure NYHA II–III/Хроническая сердечная недостаточность NYHA II–III	35 (6.96)
LV EF ≤40%/ФВ ЛЖ ≤40%	32 (6.36)
Coronarography results:/Результаты коронарографии:	
• Monovascular lesion/Однососудистое поражение	142 (28.2)
• Bivascular lesion/Двухсосудистое поражение	127 (25.2)
• Lesion of three vessels or of the LCA trunk/Поражение трех сосудов либо ствола ЛКА	95 (18.9)
• Absence of coronarography/Коронарография не выполнялась	139 (27.6)
Concomitant cerebrovascular disease/Сопутствующая цереброваскулярная болезнь	93 (18.5)
• Ischemic stroke >2 months ago/Ишемический инсульт >2 мес назад	32 (6.4)
• TIA >2 months ago/ТИА >2 мес назад	16 (3.2)
• Carotid artery stenosis ≥50%/Стеноз сонной артерии ≥50%	62 (12.3)
• Endarterectomy/angioplasty >2 months ago/Эндартерэктомия/ангиопластика >2 мес назад	12 (2.4)
Concomitant peripheral arteries atherosclerosis/Сопутствующий атеросклероз артерий нижних конечностей	123 (24.4)
• Ankle-brachial index SBP ≤0.9/Лодыжечно-плечевой индекс САД ≤0,9	107 (21.3)
• Intermittent claudication/Перемежающаяся хромота	47 (9.3)
• Peripheral arteries intervention (bypassing/angioplasty) >2 months ago/ Вмешательство на периферических артериях (шунтирование /ангиопластика) >2 мес назад	6 (1.2)
* Data are shown as n (%) or M±SD.	
** One of the following criteria: total cholesterol ≥5.0 mmol/l, cholesterol of low density lipoproteins 3.0 mmol/l or lipid-lowering therapy. BMI – body mass index; ACS – acute coronary syndrome; PCI – percutaneous coronary intervention; CB – coronary bypass; LV EF – left ventricle ejection fraction; LCA – left coronary artery; TIA – transient ischemic attack; SBP – systolic blood pressure.	
* Данные представлены в виде n (%) или M±SD.	
** Один из критериев: уровень общего холестерина ≥5,0 ммоль/л, холестерина липопротеинов низкой плотности 3,0 ммоль/л либо прием гиполипидемических препаратов. ИМТ – индекс массы тела; ОКС – острый коронарный синдром; ЧКВ – чрескожное коронарное вмешательство; КШ – коронарное шунтирование; ЛНПГ – левая ножка пучка Гиса; ФВ ЛЖ – фракция выброса левого желудочка; ЛКА – левая коронарная артерия; ТИА – транзиторная ишемическая атака; САД – систолическое артериальное давление	

tal and nonfatal) made up 21.1%. Frequency of composite endpoint (a sum of atherothrombosis exacerbation cases and of affected vascular system revascularization cases) was 31%.

The Cox proportional hazards regression model was used to model survival rate and to estimate prognos-

Период наблюдения за пациентами составил от 3,5 до 7,5 лет (в среднем 5,4±0,1 года). Сердечно-сосудистые осложнения, зарегистрированные у больных ИБС, представлены в табл. 3.

Кумулятивная частота конечной точки, определенной как сумма всех случаев обострения атеротромбоза (фатальных

Table 2. Prevalence of the studied genetic polymorphisms in patients with stable IHD (n=503)

Табл. 2. Частота выявления изученных генетических полиморфизмов у больных стабильной ИБС (n=503)

Polymorphism/Полиморфизм	Possible effects/Возможные эффекты	Rate/Частота встречаемости	
		Total/Всего	hetero/homozygotes/ гетеро/гомозиготы
Blood clotting factors/Факторы свертывания крови			
Leiden Factor V/ Фактор V Лейден (G 1691A)	Factor V resistance to activated protein C/Резистентность фактора V к активированному протеину C [14-15]	18 (3.6)	17 (3.4)/1 (0.2)
Prothrombin gene/ Ген протромбина (G20210A)	Increase in prothrombin expression, rise of prothrombin serum level/Повышение экспрессии протромбина, увеличение содержания протромбина в крови [16]	12 (2.4)	12 (2.4)/–
Gene of fibrinogen β -chain/ Ген β -цепи фибриногена (455 G>A)	Increase in fibrinogen expression, rise of fibrinogen serum level/ Повышение экспрессии фибриногена, увеличение содержания фибриногена в крови [17, 18]	218 (43.4)	184 (36.6)/34 (6.8)
Fibrinogen platelet receptor/Тромбоцитарный рецептор фибриногена			
GP11a (C1565T)	Increase in sensibility to aggregation inductors/Увеличение чувствительности к индукторам агрегации [19, 20]	158 (31.4)	132 (26.2)/26 (5.2)
Enzymes involved in homocysteine metabolism/Ферменты, участвующие в обмене гомоцистеина [21–30]			
MTHFR (C667 T)	Decrease in enzyme activity due to increase in thermolability, [homocysteine] $\uparrow$ / Снижение ферментативной активности за счет большей термолабильности, $\uparrow$ [гомоцистеина]	255 (50.8)	213 (42.4)/42 (8.4)
MTHFR (A1298C)	Decrease in enzyme activity (?), homocysteine level – (?) / Снижение ферментативной активности (?), уровень гомоцистеина – (?)	275 (54.7)	213 (42.4)/62 (12.3)
MTR (A2756G)	Decrease in enzyme activity (?) / Снижение ферментативной активности (?)	267 (53.1)	182 (36.2)/85 (16.9)
MTRR (A66G)	Decrease in affinity to MTR, homocysteine level – (?) / Снижение афинности к MTR, уровень гомоцистеина – (?)	302 (60.1)	188 (37.4)/114 (22.7)
TCN (C776G)	Decrease in TCN affinity to vitamin B ₁₂ , lowering of B ₁₂ bioavailability / Снижение афинности TCN к витамину B ₁₂ , уменьшение биодоступности B ₁₂	309 (61.9)	212 (42.6)/97 (19.3)
Data are shown as n (%) / Данные представлены в виде n (%)			

tic indices. Independent clinical predictors of CVC were defined. These were: angina pectoris of functional class II–III and previous myocardial infarction, three main coronary arteries or the left coronary artery trunk lesion, and concomitant atherothrombosis in cerebral and peripheral vascular systems. Moreover, such factors as high body mass (body mass index (BMI) ≥ 31.6 kg/m²), renal function impairment (creatinine clearance < 67 ml/min), and erosive gastritis in anamnesis revealed independent influence on prognosis.

We used two models to evaluate influence of genotype on prognosis: dominant (at least one variant allele in comparison with normal homozygote) and recessive (a variant homozygote in comparison with at least one normal allele).

Leiden mutation, which is traditionally associated with venous thrombosis, had no significant impact on incidence of unfavorable cardiovascular outcomes. Probably, its low prevalence (especially in homozygous variant) in studied population of patients with stable IHD

и нефатальных), составила 21,1%. Частота комбинированной точки, объединившей случаи обострения атеротромбоза и реваскуляризации пораженного сосудистого бассейна, составила 31%.

Для моделирования выживаемости и определения показателей, значимых в отношении развития обострения атеротромбоза и потребности в процедурах реваскуляризации, использовалась регрессионная модель пропорционального риска Кокса. Были определены независимые клинические предикторы развития ССО. Ими оказались наличие стенокардии II–III функционального класса и постинфарктного кардиосклероза, поражение трех основных коронарных артерий либо ствола левой коронарной артерии, сопутствующие проявления атеротромбоза в церебральном и периферическом сосудистых бассейнах. Кроме того, независимым влиянием на прогноз обладали такие факторы, как высокая масса тела (индекс массы тела (ИМТ) $\geq 31,6$ кг/м²), нарушение функции почек (клиренс креатинина < 67 мл/мин) и анамнез эрозивного гастрита.

Table 3. Cardiovascular complications in patients with stable IHD according to the prospective follow-up data (n=503)

Табл. 3. Сердечно-сосудистые осложнения у больных стабильной ИБС, по данным проспективного наблюдения (n=503)

Cardiovascular complications/ Сердечно-сосудистые осложнения	n
Cardiovascular death/Сердечно-сосудистая смерть	25
• Sudden death/Внезапная смерть	19
• Fatal myocardial infarction/Фатальный инфаркт миокарда	6
Nonfatal atherothrombotic complications/ Нефатальные атеротромботические осложнения	81
• Myocardial infarction/Инфаркт миокарда	18
• Unstable angina pectoris/Нестабильная стенокардия	37
• Ischemic stroke/Ишемический инсульт	10
• Transient ischemic attack/Транзиторная ишемическая атака	14
• Peripheral arteries thrombosis/ Тромбоз периферических артерий	2
Cardiovascular death /ACS /IS /TIA /peripheral thrombosis/ Сердечно-сосудистая смерть/ОКС/ИИ/ТИА/ периферический тромбоз	106 (21.1%)
Revascularization of the main vascular systems/ Реваскуляризация основных сосудистых бассейнов	60
• Percutaneous coronary intervention/ Чрескожное коронарное вмешательство	29
• Coronary bypass/Коронарное шунтирование	19
• Carotid endarterectomy/Каротидная эндартерэктомия	10
• Lower limbs arteries bypass/Шунтирование артерий нижних конечностей	2
Cardiovascular death /ACS /IS /TIA /peripheral thrombosis /necessity of the main vascular systems revascularization/ Сердечно-сосудистая смерть/ОКС/ИИ/ТИА/ периферический тромбоз/потребность в рева- скуляризации основных сосудистых бассейнов	156 (31.0%)*

* Analysis was conducted until first event (secondary events were not taken into account), that is why incidence of the composite endpoint was less than that calculated by simple summing up all CVC

* Анализ проводился до наступления первого события (повторные не учитывались), поэтому частота комбинированной конечной точки была меньше, чем при простом суммировании всех ССО

is the reason for that. Prothrombin gene mutation was also rather rare, however even its heterozygous presence increased CVC risk more than twice (odds ratio (OR) = 2.1, 95% confidence interval (CI) 0.9-4.8).

Of all studied genetic indices polymorphism MTHFR C677T turned out to be the most important one for CVC development (Table 4). Carriage of at least one variant allele MTHFR C667 T increased cardiovascular risk by 60%, and carriage of two such alleles - by 80% (see "dominant" and "recessive" models respectively). Carriage of "wild" genotype turned out to be prognostically unfavorable for two other genes, products of which participate in the homocysteine remethylation cycle (MTHFR A1298C и TCN C776G). On the con-

Влияние генотипа на прогноз оценивалось в виде двух моделей: доминантной (наличие хотя бы одного вариантного аллеля по сравнению с нормальной гомозиготой) и рецессивной (вариантная гомозигота по сравнению с наличием хотя бы одного нормального аллеля).

Носительство мутации Лейден, которую традиционно принято ассоциировать с тромбозами, не оказывало существенного влияния на частоту неблагоприятных сердечно-сосудистых исходов. Это связано, вероятнее всего, с ее малой распространенностью (особенно в гомозиготном варианте) в изучаемой популяции больных со стабильной ИБС. Мутация в гене протромбина также встречалась достаточно редко, однако даже гетерозиготное ее носительство было сопряжено с более чем двукратным увеличением риска развития ССО (относительный риск (ОР) = 2,1, 95% доверительный интервал (ДИ) 0,9–4,8).

Из всех изученных генетических показателей наиболее важным в отношении развития ССО оказался полиморфизм MTHFR C667 T (табл. 4). Риск развития сосудистых событий достоверно повышался на 60% в случае носительства хотя бы одной, и на 80% в случае носительства двух вариантных аллелей MTHFR C667 T (см., соответственно, «доминантную» и «рецессивную» модели). Для двух других генов, продукты которых участвуют в цикле реметилирования гомоцистеина (MTHFR A1298C и TCN C776G), прогностически неблагоприятным оказалось носительство «дикого» генотипа. Гетеро- и гомозиготное носительство полиморфных аллелей, напротив, ассоциировалось со снижением риска развития ССО в среднем на 30%.

Как указано выше, ФК и кобаламин являются основными кофакторами метаболизма гомоцистеина. Учитывая возможное влияние дефицита ФК и кобаламина на эффекты генотипа, было изучено содержание этих витаминов в крови у всех больных (рис. 2).

Средний уровень ФК в обследованной группе больных составил $7,59 \pm 0,15$ нг/мл, что превышало принятый уровень верхней границы нормы ($7,2$ нг/мл). Однако при более детальном анализе оказалось, что свыше половины пациентов имели дефицит этого витамина (рис. 2). В отличие от ФК ситуация с витамином B_{12} была более благоприятной. Его средний уровень составил $393,1 \pm 188,9$ пг/мл (диапазон нормальных значений от 200 до 1000 пг/мл). Дефицит B_{12} был отмечен только у 36 (7,2%) пациентов. Следует подчеркнуть, что снижение уровней ФК и кобаламина во всех случаях было латентным, т.е. ни у одного из больных не было клинических признаков гиповитаминоза, а также симптомов заболеваний, которые потенциально могли к нему привести.

Из всех изученных клинических факторов наиболее значимым в отношении развития дефицита фолата оказался пол больных. Содержание ФК было снижено преимущественно у мужчин, тогда как у женщин оно было нормальным: $6,9 \pm 0,2$ нг/мл против $8,3 \pm 0,3$ нг/мл

Table 4. Cardiovascular complications* development depending on carriage of polymorphic alleles of the studied genes
Табл. 4. Развитие сердечно-сосудистых осложнений* в зависимости от носительства полиморфных аллелей изученных генов

Polymorphism/ Полиморфизм	Cardiovascular complications* rate (%) / Частота сердечно-сосудистых осложнений* (%)			Odds ratio (CI 95%); p / Относительный риск (95% ДИ); p	
	"Wild" genotype / «Дикий» тип	Heterozygote / Гетерозиготы	Homozygote / Гомозиготы	"Dominant" model / «Доминантная» модель	"Recessive" model / «Рецессивная» модель
Leiden Factor V / Фактор V Лейден (G 1691A)	30.5	29.4	100 (one patient) / (один больной)	1.0 (0.4-2.2); 0.9	8.5 (1.2-62.1); 0.03
Prothrombin gene / Ген протромбина (G20210A)	30.4	50.0	-	2.1 (0.9-4.8); 0.07	-
Gene of fibrinogen β -chain / Ген β -цепи фибриногена (455 G>A)	31.1	29.9	32.4	1.0 (0.7-1.4); 0.9	0.95 (0.5-1.8); 0.9
GP1IIa (C1565T)	32.1	27.3	26.9	0.8 (0.6-1.2); 0.2	0.7 (0.3-1.5); 0.3
MTHFR (C667 T)	24.3	35.2	55.6	1.6 (1.2-2.3); 0.003	1.8 (1.1-2.9); 0.02
MTHFR (A1298C)	35.2	27.7	24.2	0.7 (0.5-0.9); 0.02	0.8 (0.4-1.3); 0.3
MTR (A2756G)	34.7	29.7	21.2	0.9 (0.7-1.2); 0.5	0.8 (0.5-1.3); 0.6
MTRR (A66G)	25.5	30.3	40.4	1.1 (0.8-1.6); 0.6	1.3 (0.9-1.9); 0.2
TCN (C776G)	36.5	29.3	22.7	0.7 (0.5-1.0); 0.05	0.7 (0.4-1.3); 0.1

* Cardiovascular death, ACS, IS/TIA, necessity of the main vascular systems revascularization. Results of the one-factor analysis are presented. Calculations are performed with adjustment for sex and age. CI – confidential interval.
The "dominant" model assumed comparison of homozygous carriers of a "wild" genotype with carriers of at least one polymorphic allele. The "recessive" model assumed comparison of homozygous carriers of polymorphic alleles with carriers of at least one allele of a "wild" genotype.

* Осложнения: сосудистая смерть, ОКС, ИИ/ТИА, потребность в реваскуляризации пораженных сосудистых бассейнов. Представлены результаты однофакторного анализа. Расчеты выполнены с учетом поправки на пол и возраст. ДИ – доверительный интервал.
«Доминантная» модель предполагала сравнение гомозиготных носителей «дикого» генотипа с носителями хотя бы одной полиморфной аллели. «Рецессивная» модель предполагала сравнение гомозиготных носителей полиморфных аллелей с носителями хотя бы одной аллели «дикого» генотипа.

trary, hetero- and homozygous carriage of polymorphic alleles associated with reduction in cardiovascular risk by 30% on average.

As it was mentioned above folate and cobalamin are the main cofactors of homocysteine metabolism. Considering possible influence of folate and cobalamin deficiency on genotype effects, we examined plasma concentration of these vitamins in all patients (Fig. 2).

The mean folate level in the studied group made up 7.59 ± 0.15 ng/ml, which exceeded the accepted upper limit of the normal range (7.2 ng/ml). However, more detailed analysis revealed deficiency of this vitamin in more than a half of the patients (Fig. 2). Situation with vitamin B12 was more favorable. Its mean concentration was 393.1 ± 188.9 pg/ml (the normal range is 200-1000 pg/ml). Only 36 (7.2%) patients had B₁₂-deficiency. We should highlight that decrease in folate and cobalamin levels was latent in all cases – none of the patients demonstrated clinical findings of vitamin deficiency or any symptoms of diseases that can lead to hypovitaminosis.

Gender was the most significant clinical factor that influenced folate deficiency development. Low folate level was found predominantly in men, while in women it was within the normal range: 6.9 ± 0.2 ng/ml

($p=0,0001$). Еще одним фактором, ассоциировавшимся с дефицитом фолата, являлся социальный статус больных. Так, у лиц с высшим образованием уровень ФК составил $7,9 \pm 0,2$ нг/мл в сравнении с $7,3 \pm 0,3$ нг/мл у лиц, имевших лишь среднее или среднее специальное образование ($p=0,05$). Достоверно более низким был уровень фолата у инвалидов/безработных в сравнении с лицами трудоспособного возраста, имевшими постоянную работу: $7,1 \pm 0,4$ нг/мл против $8,1 \pm 0,2$ нг/мл ($p=0,01$). Кроме того, обнаружена тенденция к более низкому уровню ФК у больных со сниженным клиренсом креатинина в сравнении с теми, у кого функция почек была нормальной: $7,2 \pm 0,5$ нг/мл против $7,9 \pm 0,4$ нг/мл ($p=0,07$).

В нашем исследовании учитывался также факт регулярного (не менее 1 года) приема больными поливитаминных препаратов, содержащих физиологические дозы ФК и кобаламина, который был начат уже после включения в исследование. Таких больных было 97 человек. При дальнейшем анализе дефицитом витаминов считался исходно низкий их уровень при отсутствии регулярной заместительной медикаментозной терапии. Таким образом, в соответствии с нашими критериями, дефицитными по ФК оказались 217 больных (43,1%), а по кобаламину – всего 28 больных (5,6%).

Больные с дефицитом ФК имели худший прогноз по сравнению с теми, кто имел исходно нормальный ее уро-

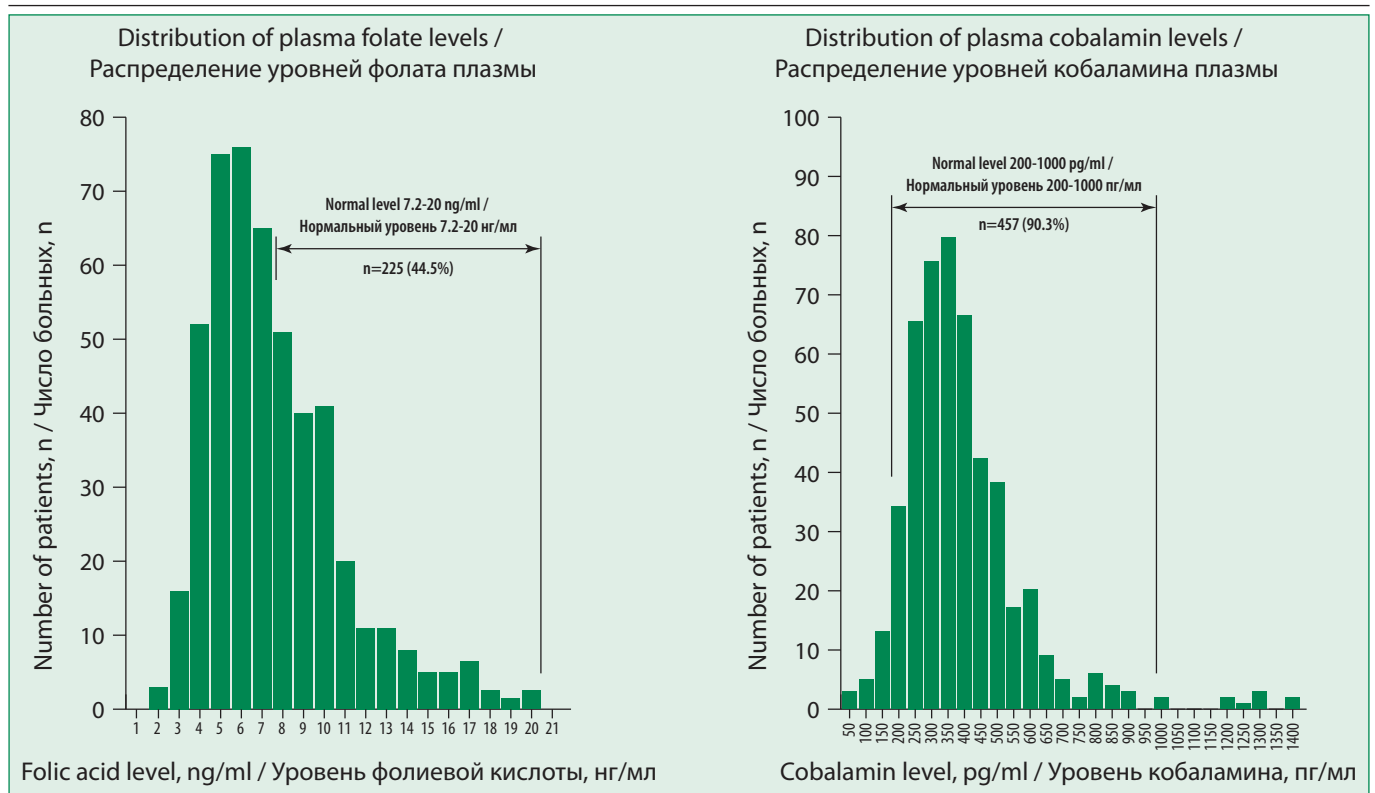


Figure 2. Folic acid and cobalamin levels in the examined patients

Рис. 2. Уровни фолиевой кислоты и кобаламина у обследованных больных

vs 8.3 ± 0.3 ng/ml ($p=0.0001$). Patient's social status was also associated with folate deficiency. Patients with higher education had folate level 7.9 ± 0.2 ng/ml compared with 7.3 ± 0.3 ng/ml in patients with secondary or specialized secondary education ($p=0.05$). Disabled and unemployed patients had significantly lower folate level compared with patients of working age who were permanently employed: 7.1 ± 0.4 ng/ml vs 8.1 ± 0.2 ng/ml ($p=0.01$). Moreover, a tendency towards low folate level was revealed in patients with decreased creatinine clearance in comparison with patients with normal renal function: 7.2 ± 0.5 ng/ml vs 7.9 ± 0.4 ng/ml ($p=0.07$).

We also took into account regular (not less than 1 year) intake of multivitamins containing physiological doses of folic acid and cobalamin which was started after the beginning of the study. There were 97 such patients in our study. Further analysis envisaged that initially low levels of these vitamins with no regular drug replacement therapy were regarded as vitamin deficiency. So, according to these criteria 217 patients (43.1%) had folate-deficiency and only 28 (5.6%) patients – cobalamin-deficiency.

Prognosis of patients with folate deficiency was worse compared with those who initially had normal folate level or received regular vitamin treatment. Incidence of atherothrombosis exacerbation (death, ACS, IS/TIA) made up 17.5% vs 25.8% in the compared groups ($p=0.02$), and summarized rate of all CVC

was 8.3% vs 10.8% ($p=0.0001$). Frequency of atherothrombosis exacerbation (death, ACS, IS/TIA) in compared groups was 17.5% vs 25.8% ($p=0.02$), and summarized rate of all CVC – 26.2% vs 37.3% ($p=0.008$). When analyzing the population as a whole, the prognostic significance of folate deficiency was practically completely leveled in the Cox model (OR=1.1; 95% CI=1.8–1.5; $p=0.5$), which is quite understandable, taking into account the strong link of the indicated indicator with sex and clinical risk factors (see above). It should be noted that for men folate deficiency retained a borderline significance even in the multifactorial risk model: OR=1.4; 95% CI=0.95–2.0; $p=0.08$.

Folate deficiency, which was encountered sufficiently rarely, was not significantly associated with the development of vascular events. The rate of CVC in groups of patients with normal and with decreased level of this vitamin was 31.4% and 25% ($p=0.4$).

It turned out that the prognostic significance of polymorphisms of MTHFR in a significant degree was determined by the level of folate, which is the main cofactor of this enzyme. As shown in Fig. 3, the presence of one or two variant alleles of MTHFR C667 T was associated with a higher frequency of CVC. However, at a normal folate content, the increase in the risk of unfavorable outcomes did not reach the criteria of statistical significance, therefore for further statistical analysis all patients without folate deficiency were combined into one reference group. In the conditions of the accompanying deficiency

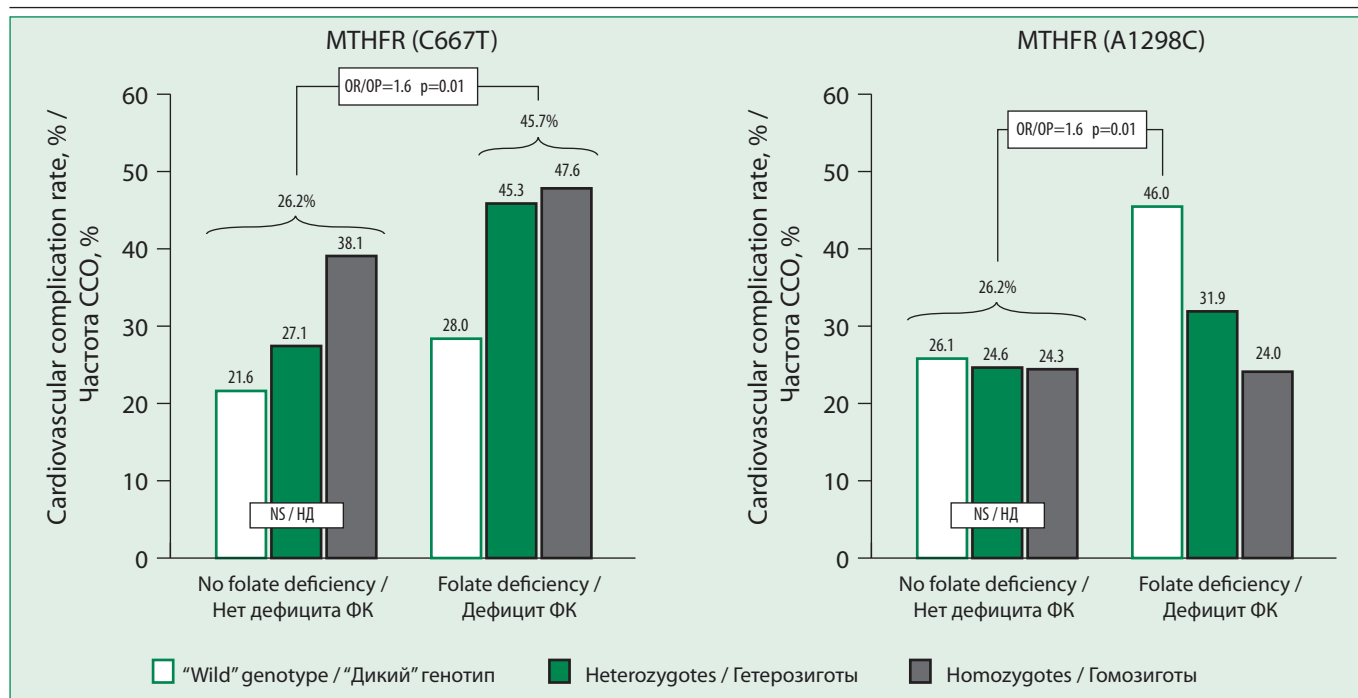


Figure 3. Cardiovascular complications (death, ACS, IS/TIA, necessity revascularization of the impaired vascular system) rate depending on the estimated genetic factors and folate level in patients with stable IHD

Рис. 3. Частота сердечно-сосудистых осложнений (смерть, ОКС, ИИ/ТИА, потребность в реваскуляризации пораженного сосудистого бассейна) в зависимости от изучаемых генетических факторов и уровня фолата у больных стабильной ИБС

was 26.2% vs 37.3% ($p=0.008$). Prognostic value of folate deficiency was almost completely leveled in the Cox model ($OR=1.1$; 95% CI=1.8–1.5; $p=0.5$) when making analysis of the whole population. This can be explained by strong correlation of this index with gender and clinical risk factors. We should note that folate deficiency in men preserved marginal significance even in the multifactor risk model: $OR=1.4$; 95% CI=0.95–2.0; $p=0.08$.

Cobalamin deficiency, which was found rather seldom, did not demonstrate significant correlation with cardiovascular events. CVC in patients with normal and reduced level of this vitamin developed in 31.4% and 25% of cases respectively ($p=0.4\%$).

It turned out that prognostic value of MTHFR polymorphisms was to a great degree determined by folate level which was the main cofactor of this enzyme. As Figure 3 shows carriage of one or two MTHFR 667 T variant alleles was associated with higher rate of CVC. However normal folate concentration did not significantly increase cardiovascular risk. That is why all patients without folate deficiency were united into the separate reference group for further statistical analysis. Prognostic significance of MTHFR C667 T polymorphism was considerably higher with concomitant folate deficiency: odds ratio with allowance for gender and age made up 1.6 (95% CI 1.1–2.2; $p=0.02$) for patients with at least one variant allele compared with the ref-

та ФК прогностическая значимость полиморфизма MTHFR C667 T существенно возрастала: при сравнении с референсной группой относительный риск ССО для носителей хотя бы одной вариантной аллели, определенный с поправкой на пол и возраст, составил 1,6 (95% ДИ 1,1–2,2; $p=0,02$).

Носительство аллелей «дикого» генотипа MTHFR 1298 AA не оказывало какого бы то ни было негативного влияния на исходы у больных с нормальным уровнем ФК. В условиях сопутствующего дефицита фолата относительный риск ССО у гомозигот дикого типа MTHFR 1298 AA достоверно повышался до 1,6 (95% ДИ 1,1–2,3; $p=0,02$).

Для полиморфизма TCN C776G достоверных ассоциаций между уровнем ФК и прогнозом больных обнаружено не было.

Значимость тестируемых генетических показателей сохранялась и при многофакторном анализе, в который были включены клинические признаки, исходно продемонстрировавшие свое влияние на прогноз (табл. 5).

Обсуждение

Врожденные нарушения системы гемостаза, ассоциированные с тромбозами, стали предметом активного изучения с середины прошлого столетия. Так, в 1965 году был описан врожденный дефицит антитромбина III [31], а два десятилетия спустя охарактеризованы врожденные дефекты других компонентов противосвертывающей системы — протеинов C [32] и S [33–35]. Следует, однако, отметить, что эти состояния

Table 5. Clinical and genetic predictors of cardiovascular complications in patients with stable IHD

Табл. 5. Клинические и генетические предикторы сердечно-сосудистых осложнений у больных стабильной ИБС

Index/Показатель	OR/OP	CI 95%/ДИ 95%	p
Sum of clinical risk factors*/Сумма клинических факторов риска*			
• 3 risk factors/3 фактора риска	1.9	1.3 – 2.9	<0.001
• 4 risk factors/4 фактора риска	3.1	1.9 – 4.9	<0.001
• 5 risk factors/5 факторов риска	3.2	1.5 – 6.6	0.001
• 6 risk factors/6 факторов риска	5.3	1.9 – 15.2	0.001
Prothrombin gene/Ген протромбина (G20210A)			
• one polymorphic allele/одна полиморфная аллель	1.54	0.7 – 3.5	0.3
MTHFR (C677T) + folate deficiency/дефицит фолата			
• at least one polymorphic allele/хотя бы одна полиморфная аллель	1.64	1.2 – 2.3	0.003
MTHFR (A1298C) + folate deficiency/дефицит фолата			
• wild genotype (homozygote)/дикий генотип (гомозигота)	1.63	1.2 – 2.3	0.006
TCN (C776G)			
• wild genotype (homozygote)/дикий генотип (гомозигота)	1.37	1.001 – 1.89	0.04
* Risk factors: angina pectoris of FC II-III and previous myocardial infarction, impairment of three main coronary arteries or of the left coronary artery trunk, concomitant manifestation of atherothrombosis in cerebral and peripheral vascular systems, high body mass (BMI ≥ 31.6 kg/m ²), renal function impairment (creatinine clearance < 67 ml/min), and erosive gastritis in anamnesis. OR – odds ratio; CI – confidential interval			
* Факторы риска: наличие стенокардии II–III функционального класса и постинфарктного кардиосклероза, поражение трех основных коронарных артерий либо ствола левой коронарной артерии, сопутствующие проявления атеротромбоза в церебральном и периферическом сосудистых бассейнах, высокая масса тела (ИМТ $\geq 31,6$ кг/м ²), нарушение функции почек (клиренс креатинина < 67 мл/мин), анамнез эрозивного гастрита. ОР – относительный риск; ДИ – доверительный интервал			

erence group.

Carriage of “wild” genotype alleles MTHFR 1298 AA had no negative influence on outcomes in patients with normal folate level. Concomitant folate deficiency significantly increased relative risk of CVC in homozygotes of “wild” type MTHFR 1298 AA to 1.6 (95% CI 1.1 – 2.3; $p=0.02$).

TCN C776G polymorphism did not demonstrate significant correlation between folate level and prognosis of patients.

Tested genetic indices were also significant in multifactor analysis which included clinical signs that initially had demonstrated prognostic value (Table 5).

Discussion

Hereditary disorders of hemostatic system associated with thrombosis have been actively studied since the middle of the last century. Congenital antithrombin III deficiency was described in 1965 [31], and congenital defects of other anticoagulative system components – proteins C [32] and S [33–35] were characterized twenty years later. However these deficiencies are rather rare (for example, incidence of antithrombin III deficiency does not exceed 0.2%), so, they can not be a reason for majority of thrombotic cases with genetic etiology.

Enhancement of molecular-genetic testing allowed to identify thrombosis associated locus mutations in genes encoding key proteins of hemostatic system. In 1994 it was proved that the only mutation in the 10th exon of clotting Factor V gene is the main reason of Factor Va resistance to activated protein C

встречаются редко (распространенность дефицита анти-тромбина III, например, не превышает 0,2%) и поэтому не могут быть ответственными за большинство случаев тромбозов, имеющих наследственную природу.

Совершенствование методов молекулярно-генетического исследования позволило идентифицировать ассоциированные с тромбозами локусные повреждения генов, кодирующих ряд ключевых белков системы гемостаза. Сравнительно недавно, в 1994 г., было установлено, что единственная мутация в 10-м экзоне гена фактора V свертывания крови является основной причиной устойчивости фактора Va к активированному протеину C (APC) [14, 15]. В результате этой мутации, названной мутацией Лейден, происходит замена G→A в положении 1691 вышеупомянутого гена, что в свою очередь приводит к замещению Arg-506→Gln в полипептидной цепи фактора V. При этом полипептид утрачивает один из сайтов расщепления APC, что приводит к формированию фенотипа APC-резистентности, сопровождаемого повышенной свертываемостью крови. Двумя годами позже (1996 г.) была описана еще одна мутация, ассоциированная со склонностью к тромбообразованию [16]. Это мутация G20210A в гене протромбина, которая локализована в 3'-концевой некодирующей части гена. Мутация не вызывает изменения структуры молекулы протромбина, но приводит к повышению его уровня в плазме крови.

Хорошо известно, что носительство мутации Лейден и полиморфизма гена протромбина сопровождается увеличением риска венозных тромбозов и эмболий не менее чем в 3–5 раз [4–7, 36]. В отличие от общей популяции частота встречаемости указанных мутаций в когортах больных с венозными тромбозами и эмболиями может достигать 20–60% [37–39], что делает обоснованным проведение у

(APC) [14, 15]. This mutation (called Leiden mutation) results in G→A exchange in site 1691 of the above mentioned gene, which in turn leads to Arg-506→Gln replacement in Factor V polypeptide chain. At that polypeptide loses one of the sites of APC cleavage, which results in APC-resistant phenotype formation with increased blood clotting. Two years later (1996) another mutation associated with disposition to thrombosis was described [16]. It was G20210A mutation in the prothrombin gene, which is located in 3'-end noncoding region of gene. The mutation causes no changes in molecular structure of prothrombin, but increases its plasma level.

It is well known that carriage of Leiden mutation and prothrombin gene polymorphism increases risk of venous thrombosis and embolism not less than 3-5 times [4-7, 36]. Prevalence of these mutations in patients with venous thrombosis and embolism can reach 20-60% [37-39], which justifies genetic testing of such patients in order to detect thrombophilia. On the contrary, risk of atherothrombotic events associated with Leiden mutation and mutation in the prothrombin gene is considered relatively low. According to data of meta-analyses of "case-control" population studies it makes up about 20% [8-11]. According to contemporary guidelines, it is not recommended to use genetic analysis (including detection of prothrombotic mutations) in initially healthy people to estimate atherothrombosis risk [40].

Total amount of prothrombotic mutations in the examined group of patients did not exceed 6%, which was in line with data of other research works, that studied population of the European region [41, 42]. However, we revealed rather high CVC risk associated with at least one of these mutations – mutation in prothrombin gene. Unlike population studies our study included IHD patients with high frequency of risk factors and previous acute thrombotic episodes. We can suppose that prothrombotic mutations in regard to CVC development are more significant in patients with high risk caused by activation of blood clotting in vessels affected by atherosclerosis than in population on average. We should also note that in some regions (such as Middle East, Cyprus, south of Sweden and some others) hereditary thrombophilias occur 2-3 times more often than in Russia [41, 42]. Consequently, genotype studies are more important for residents of those regions with different manifestations of atherothrombosis.

Detection of genome changes associated with atherothrombosis development traditionally includes analysis of polymorphisms in genes that control homocysteine metabolism. The following enzymes play the key role in this process: MTHFR, MTR, MTRR, and TCN II [12, 13, 21-30].

таких пациентов генетического исследования, направленного на поиск тромбофилий. Риск развития атеротромботических событий, ассоциированный с мутациями Лейден и в гене протромбина, напротив, считается относительно невысоким. Так, по данным мета-анализов популяционных исследований типа случай-контроль, он составляет около 20% [8-11]. В соответствии с существующими рекомендациями, изучение генотипа (в т.ч. и протромботических мутаций) для оценки риска атеротромбоза у исходно здоровых лиц не рекомендуется [40].

В изучаемой когорте больных суммарная частота носительства протромботических мутаций не превышала 6% (что в целом соответствовало данным, полученным другими исследователями при анализе населения европейского региона) [41, 42]. Тем не менее, нам удалось продемонстрировать достаточно высокий риск развития ССО, ассоциированный, по крайней мере, с одной из них – в гене протромбина. Напомним, что в отличие от популяционных исследований в нашу работу включались больные с ИБС, характеризовавшиеся высокой частотой ФР и перенесенными острыми тромботическими эпизодами. Можно предположить, что в условиях высокого риска, обусловленного активацией свертывания крови в атеросклеротически измененных сосудах, значимость протромботических мутаций в отношении развития ССО оказывается выше, чем в среднем в популяции. Обсуждая проблему врожденных тромбофилий уместно также напомнить, что в некоторых регионах (например, на Ближнем Востоке, на Кипре, на юге Швеции и др.) их носительство встречается в 2-3 раза чаще, чем в РФ [41, 42]. Соответственно, изучение генотипа для проживающих там лиц с различными проявлениями атеротромбоза представляется более актуальным.

Поиск генетических ассоциаций с развитием атеротромбоза традиционно включает анализ полиморфизмов генов, контролирующих обмен гомоцистеина. Как уже упоминалось (рис. 1), в метаболизме гомоцистеина ключевую роль играют следующие ферменты: MTHFR, MTR, MTRR, а также TCN II [12, 13, 21-30].

По данным литературы, наиболее значимым в отношении прогноза ССО считается полиморфизм гена MTHFR C667T. При анализе различных популяций больных было продемонстрировано увеличение риска развития таких событий, как сосудистая смерть, инфаркт миокарда, инсульт и потребность в реваскуляризации миокарда, ассоциирующееся с носительством полиморфного генотипа MTHFR C667T [42-49]. Как и в нашей работе, наиболее неблагоприятным являлось гомозиготное носительство двух полиморфных аллелей (генотип MTHFR 667 TT). Что касается других изученных полиморфизмов, то полученные нами результаты, свидетельствующие о взаимосвязи ишемических событий с носительством «дикого» генотипа по локусу MTHFR 1298 AA, в целом совпадают с данными литературы [50]. Достоверных данных о влиянии на прогноз для генотипа TCN в доступной литературе найдено не было.

According to published data polymorphism of C667T in MTHFR gene is most significant in regard to CVC prognosis. Analysis of different populations of patients showed that carriage of MTHFR C667 T polymorphic genotype associates with increased risk of such events as: vascular death, myocardial infarction, stroke, and necessity for myocardial revascularization [42-49]. Homozygous carriage of two polymorphic alleles was proved to be most unfavorable (MTHFR 667 TT genotype). Our studies of other polymorphisms revealed correlation between ischemic events and carriage of the "wild" genotype in locus MTHFR 1298 AA, which is in line with other published data [50]. We did not find any reliable data about TCN genotype prognostic influence in available references.

Prognostic associations of the discussed polymorphisms are traditionally considered in context of "homocysteine hypothesis" of atherosclerosis. Indeed, carriage of a number of polymorphisms, in the first place – MTHFR C667T, is associated with moderate hyperhomocysteinemia [51,52]. These data were first obtained about 20 years ago, and since then have been repeatedly confirmed in studies in various populations and groups of patients, including our examination of patients with stable IHD [53].

Recently attitude to homocysteine as to a cardiovascular risk factor has changed significantly. Increased level of homocysteine is considered now primarily as a marker of atherothrombotic process severity but not as a risk factor [54-58]. Due to the "crash" of the homocysteine hypothesis many researchers now deny a prognostic role of polymorphisms in genes responsible for its metabolism. However, it would be wrong to consider effects of the discussed genes only in regard to homocysteine level. Proteins encoded by these genes are involved in the so-called metabolism of one-carbon fragments, including methylation. S-adenosylmethionine, which transforms into S-adenosylhomocysteine, is a donor of the methyl group – see Fig. 1. It is important to note that methylation plays the key role in DNA replication. Thereafter, genetically-dependent abnormalities in DNA synthesis can result in various unfavorable effects which include dysregulation of proliferative processes and cell apoptosis. In particular, many research works show that carriage of polymorphisms in the MTRR, MTHFR and TCN genes associates with increased risk of different oncologic diseases and of congenital defects of development in children [59,60]. Perhaps, it is DNA hypomethylation but not hyperhomocysteinemia that determines unfavorable cardiovascular effects in patients with the studied polymorphisms.

We demonstrated that genetic polymorphisms of remethylation cycle can influence outcomes mainly if

Прогностические ассоциации для обсуждаемых полиморфизмов традиционно принято рассматривать в контексте «гомоцистеиновой гипотезы» атеросклероза. Действительно, носительство ряда полиморфизмов, и в первую очередь MTHFR C667T, ассоциируется с умеренной гипергомоцистеинемией [51, 52]. Эти данные впервые были получены около 20 лет назад и с тех пор неоднократно воспроизводились в различных популяциях и подгруппах пациентов, в том числе и нами при анализе когорты больных стабильной ИБС [53].

В последние годы отношение к гомоцистеину как к сердечно-сосудистому ФР существенно изменилось. Повышенный уровень гомоцистеина стали рассматривать в первую очередь не как ФР, а как маркер тяжести атеротромботического процесса [54-58]. «Крах» гомоцистеиновой гипотезы фактически привел к отрицанию многими исследователями прогностической роли полиморфизмов генов, ответственных за его метаболизм. Однако было бы в корне неправильным сводить эффекты обсуждаемых генов исключительно к уровню гомоцистеина. Белки, кодируемые данными генами, принимают участие в так называемом метаболизме одноуглеродных фрагментов, в частности метилировании. Донором метильной группы при этом служит S-аденозилметионин, превращающийся в S-аденозилгомоцистеин (рис. 1). Важно отметить, что метилирование играет ключевую роль в процессах репликации ДНК. Соответственно, генетически-обусловленные нарушения синтеза ДНК могут приводить к разнообразным неблагоприятным последствиям, в том числе к дисрегуляции пролиферативных процессов и апоптозу клеток. В частности, в большом количестве работ показано, что носительство полиморфизмов генов MTRR, MTHFR и TCN ассоциируется с увеличением риска различных онкологических заболеваний, а также врожденных дефектов развития у детей [59,60]. Возможно, именно гипометилирование ДНК (а не гипергомоцистеинемия) лежит в основе неблагоприятных сердечно-сосудистых эффектов у носителей изученных нами полиморфизмов.

Мы показали, что влияние на исходы для генетических полиморфизмов цикла реметилирования реализуется преимущественно в условиях дефицита основного кофактора, которым является ФК. Подобные данные в отношении наиболее значимого полиморфизма MTHFR C667T были получены и другими исследователями. Так, в крупном метаанализе Klerk с соавт. [49] было показано, что носительство полиморфных аллелей данного гена не влияло на прогноз больных с нормальным уровнем ФК, в то время как при низком фолатном статусе риск основных коронарных событий был повышен: на 32% у гетерозиготных носителей и на 44% у гомозиготных носителей аллели 667 T. Следует отметить, что, как и в нашем исследовании, тенденция к повышению ССО была отмечена даже у носителей потенциально благоприятного «дикого» генотипа, имевших сопутствующий дефицит ФК.

deficiency of basic cofactor (folate) is observed. Other researchers obtained similar data concerning the most significant polymorphism - MTHFR C667T. For instance, the large-scale meta-analysis conducted by Klerk and coauthors [49] demonstrated no influence of polymorphic alleles carriage on prognosis in patients with normal folate level, while low folate status increased coronary risk by 32% in 667 T heterozygotes and by 44% in 667 T homozygotes. At that, even patients with the potentially favorable "wild" genotype, but with concomitant folate deficiency, revealed tendency to more frequent CVC, which is in line with our study.

It is well known that folate deficiency associates with CVC risk increase [61-63]. Our study confirmed this fact one more time. At that we should highlight that more than a half of the patients had low folate level with no obvious reasons for that, which defines peculiarity of the studied population in Russia. It is in line with data provided by Institute of Nutrition RAMS. According to these data prevalence of folate deficiency in adult population of the Russian Federation makes up 40-80% [64]. This can be explained by peculiarities of nutrition, which lacks proper products of animal origin and green vegetables, and also by high rate of alcohol abuse. That is why our study showed significantly lower folate concentration in men and patients with low social status.

Many developed countries (for example the USA and Canada) have introduced state programs, which require food products to be enriched with folic acid. This resulted not only in folate deficiency decrease but also in lowering of cardiovascular complications frequency, mainly – of ischemic strokes [65,66]. Considering this fact we could expect that addition of folic acid and some other B group vitamins to the food could be an efficient measure of atherothrombotic events prevention in patients with cardiovascular diseases. Unfortunately, none of the large-scale randomized studies revealed reliable effect of food additives containing these vitamins [67,68]. Negative results can be partly explained by high doses of the vitamins (which significantly exceeded daily requirement) and also by the fact that majority of studies included patients with no initial folate deficiency.

In 2010 the BMJ journal published results of a research, which was supposed to close a discussion about necessity of routine preventive care with vitamins in patients with atherothrombotic anamnesis. The study was carried out only in France, where routine addition of folic acid to food products is not practiced, and that was an advantage of the study. Like in our study, the mean folate level was rather low – 6.7-7.0 ng/ml. Despite initial folate deficiency treatment of patients with this vitamin in doses close to daily requirement did not prevent unfavorable cardiovascular outcomes. So,

Хорошо известно, что дефицит ФК ассоциируется с увеличением риска развития ССО [61-63]. Этот факт был еще раз подтвержден в нашем исследовании. При этом необходимо отметить особенности изученной российской популяции, в которой более половины больных имели низкую концентрацию фолата без явных к тому клинических предпосылок. Такой результат хорошо согласуется с данными Института питания РАМН, согласно которым распространенность дефицита ФК среди взрослого населения РФ составляет 40-80% [64]. Указанный факт может быть связан как с особенностями рациона, характеризующегося недостаточным количеством полноценных продуктов животного происхождения и зеленых овощей, так и с высокой частотой злоупотребления алкоголем. Не удивительно поэтому, что достоверно более низкие показатели ФК отмечались нами у мужчин, а также у больных, имевших низкий социальный статус.

Уместно напомнить, что во многих развитых странах (например, в США и Канаде) действуют государственные программы обогащения продуктов питания ФК, введение которых сопровождалось не только уменьшением частоты встречаемости дефицита этого витамина, но и существенным снижением числа сердечно-сосудистых осложнений, в первую очередь ишемических инсультов [65,66]. Исходя из этих предпосылок можно было бы надеяться на эффективность профилактики атеротромботических событий с помощью добавления в пищу ФК и других витаминов группы В у пациентов, исходно страдающих сосудистой патологией. К сожалению, достоверного эффекта от назначения пищевых добавок, содержащих эти витамины, не было обнаружено ни в одном крупном рандомизированном исследовании [67,68]. В качестве возможных причин отрицательных результатов назывались высокие дозы витаминов (значительно превышающие суточную потребность), а также проведение большинства исследований на популяциях больных, не имевших исходного дефицита фолата.

В 2010 г. в журнале BMJ [69] были опубликованы результаты исследования, которое, по всей видимости, должно было поставить точку в решении вопроса о необходимости рутинной витаминпрофилактики у больных с анамнезом атеротромбоза. Одним из достоинств было проведение испытания только во Франции, где нет практики обязательного добавления ФК в пищу. Как и в нашем исследовании, средний уровень фолата у больных был достаточно низким: 6,7–7,0 нг/мл. Несмотря на наличие исходного дефицита ФК, назначение этого витамина в дозах, близких к суточной потребности, не предотвращало развитие неблагоприятных сердечно-сосудистых исходов. Таким образом, основные положения нормативных документов по вопросам профилактики атеротромбоза вряд ли претерпят какие-либо изменения. Рутинное назначение витаминов всем пациентам не показано; необходимо рекомендовать пациентам диету, богатую ФК и другими витаминами группы В.

В соответствии с нашими данными можно предполагать, что дефицит фолата не является самостоятельным факто-

main guidelines for atherothrombosis prevention are unlikely to be changed. Routine therapy with vitamins in all patients is not justified. Patients should be recommended a diet rich in folic acid and other B group vitamins.

According to our data folate deficiency can not be regarded as an independent risk factor. Folate level strongly depends on some clinical characteristics (male gender, social ill-being, renal function impairment) which have an independent impact on prognosis. We think that was the reason why routine folate prescription had no expected positive effects in randomized studies. At the same time folate deficiency can significantly enhance negative genetic effects caused by impaired activity of remethylation cycle enzymes (in particular, MTHFR).

None of the previous studies took into account possible genetic impairment of remethylation cycle, while our study demonstrated its significance. Besides, some peculiarities of population of atherothrombotic patients in Russia do not allow to extrapolate international guidelines to it to the full extent. Absence of program for food products enrichment with folic acid, low social status of many patients with insufficient amount of proper products of animal origin in their diet, and alcohol abuse make it doubtful if routine diet measures can have sufficient efficiency.

Conclusion

Thus, in our study we defined independent CVC predictors in patients with stable IHD. In addition to clinical risk factors such genetic indices as carriage of some genotypes of homocysteine remethylation cycle proteins - TCN 776 CC, MTHFR 667 TT/CT and 1298 AA, had independent influence on prognosis. Influence of the last two genetic polymorphisms manifested provided folate deficiency was concomitant.

We hope that results of our work will promote further research in order to study efficacy of vitamin treatment in atherothrombotic patients with due consideration of such factors as baseline level of main cofactors (vitamins B₆, B₁₂ and folate) and polymorphisms in genes that control homocysteine metabolism.

ром риска. Уровень ФК сильно зависит от клинических показателей (мужской пол, социальное неблагополучие, нарушение функции почек), обладающих самостоятельным влиянием на прогноз. Нам представляется, что именно поэтому рутинное профилактическое назначение ФК не оказало ожидаемого положительного действия в рандомизированных исследованиях. В то же время, дефицит фолата способен в значительной степени усиливать негативные генетические эффекты, связанные с нарушенной активностью ферментов цикла реметилирования (в частности MTHFR).

Следует, однако, отметить, что ни в одном из исследований не учитывались возможные генетические нарушения цикла реметилирования, значимость которых была продемонстрирована в нашем исследовании. Кроме того, в российской популяции пациентов с атеротромбозом есть ряд особенностей, не позволяющих экстраполировать на нее международные рекомендации в полном объеме. Отсутствие программы фортификации продуктов ФК, низкий социально-экономический статус многих пациентов, приводящий к недостаточному количеству полноценных продуктов животного происхождения в рационе, злоупотребление алкоголем заставляют усомниться в достаточной эффективности стандартных диетических мероприятий.

Заключение

Таким образом, результаты нашей работы позволили определить независимые предикторы развития ССО у больных со стабильными проявлениями ИБС. Помимо совокупности клинических факторов риска независимым влиянием на прогноз обладали такие генетические показатели, как носительство определенных генотипов белков цикла реметилирования гомоцистеина TCN 776 CC, а также MTHFR C667 TT/CT и 1298 AA. Действие двух последних генетических полиморфизмов проявлялось в условиях сопутствующего дефицита фолиевой кислоты.

Мы надеемся, что данные нашей работы будут способствовать организации исследований, в которых эффективность терапии витаминами у больных атеротромбозом будет изучена с учетом множества факторов, включая исходный уровень основных кофакторов (витаминов B₆, B₁₂ и ФК) и полиморфизм генов, контролирующих обмен гомоцистеина.

References/Литература

1. European guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice. European Journal of Cardiovascular prevention and Rehabilitation 2007; 14: E1-40.
2. Lotta LA, Peyvandi F. Addressing the complexity of cardiovascular disease by design. Lancet 2011;377:356-358.
3. Iakoubova OA, Tong CH, Rowland CM et al. Association of the Trp719Arg polymorphism in kinesin-like protein 6 with myocardial infarction and coronary heart disease in 2 prospective trials: the CARE and WOSCOPS trials. J Am Coll Cardiol 2008;51(4):435-443.
4. Dahlback B. Inherited thrombophilia: resistance to activated protein C as a pathogenic factor of venous thromboembolism. Blood 1995;85:607-614.
5. Rosendaal FR. Venous thrombosis: a multicausal disease. Lancet 1999;353:1167-1173.
6. Emmerich J, Rosendaal FR, Cattaneo M, et al. Combined effect of factor V Leiden and prothrombin 20210A on the risk of venous thromboembolism: pooled analysis of 8 case-control studies including 2310 cases and 3204 controls: Study Group for Pooled-Analysis in Venous Thromboembolism. Thromb Haemost 2001;86:809-816.
7. Rosendaal FR, Doggen CJ, Zivelin A, et al. Geographic distribution of the 20210 G to A prothrombin variant. Thromb Haemost 1998;79:706-708.
8. Ridker PM, Hennekens CH, Lindpaintner K, et al. Mutation in the gene coding for coagulation factor V and the risk of myocardial infarction, stroke, and venous thrombosis in apparently healthy men. N Engl J Med 1995;332:912-917.
9. Juul K, Tybjaerg-Hansen A, Steffensen R, et al. Factor V Leiden: The Copenhagen City Heart Study and 2 metaanalyses. Blood 2002;100:3-10.

10. Kim RJ, Becker RC. Association between factor V Leiden, prothrombin G20210A, and methylenetetrahydrofolate reductase C677T mutations and events of the arterial circulatory system: a meta-analysis of published studies. *Am Heart J* 2003;146(6):948-957.
11. Ye Z., Liu E., Higgins J. Seven haemostatic gene polymorphisms in coronary disease: meta-analysis of 66.155 cases and 91.307 controls. *The Lancet* 2006; 367:651-658.
12. Wierzbicki AS. Homocysteine and cardiovascular disease: a review of the evidence. *Diab Vasc Dis Res* 2007;4(2):143-150.
13. Di Minno MN, Tremoli E, Coppola A, et al. Homocysteine and arterial thrombosis: Challenge and opportunity. *Thromb Haemost* 2010;103(5):942-961.
14. Dahlback B, Hildebrand B. Inherited resistance to activated protein C is corrected by anticoagulant cofactor activity found to be a property of factor V. *Proc Natl Acad Sci USA* 1994;91:1396-1400.
15. Bertina RM, Koeleman BP, Koster T, et al. Mutation in blood coagulation factor V associated with resistance to activated protein C. *Nature*. 1994; 369:64-67.
16. Poort SR, Rosendaal FR, Reitsma PH, Bertina RM. A common genetic variation in the 3' untranslated region of the prothrombin gene is associated with elevated plasma prothrombin levels and an increase in venous thrombosis. *Blood*. 1996;88:3698-3703.
17. Van't Hooft FM, von Bahr SJ, Silveira A, et al. Two common functional polymorphisms in the promoter region of the α_2 -fibrinogen gene contribute to regulation of plasma fibrinogen concentration. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 1999;19:3063-3070.
18. Brown ET, Fuller GM. Detection of a complex that associates with the B α fibrinogen G-455-A polymorphism. *Blood*. 1998;92:3286-3293.
19. T. Byzova, E. Plow. The PLA2 allele and cardiovascular disease: the pro33 and con. *The Journal of Clinical Investigation*, 2000; 105(6); 697-698.
20. Bennett JS. Structural biology of glycoprotein IIb-IIIa. *Trends Cardiovasc Med*. 1996;16:31-36.
21. Frost P, Blom H.J., Milos R. et al. A candidate genetic risk factor for vascular disease: a common mutation in methylenetetrahydrofolate reductase. *Nat Genet* 1995;10:111-113.
22. Laraqui A., Allami A., Carrié A. et al. Influence of methionine synthase (A2756G) and methionine synthase reductase (A66G) polymorphisms on plasma homocysteine levels and relation to risk of coronary artery disease. *Acta Cardiol*. 2006;61:51-61.
23. Kerkeni M., Addad F., Chaffert M. et al. Hyperhomocysteinaemia, methylenetetrahydrofolate reductase polymorphism and risk of coronary artery disease. *Ann Clin Biochem*. 2006;43:200-206.
24. Huh H.J., Chi H.S., Shim E.H. et al. Gene-nutrition interactions in coronary artery disease: correlation between the MTHFR C677T polymorphism and folate and homocysteine status in a Korean population. *Thromb Res*. 2006;117:501-506.
25. Guéant-Rodriguez R.M., Juillière Y., Candito M. et al. Association of MTRRA66G polymorphism (but not of MTHFR C677T and A1298C, MTRRA2756G, TCN C776G) with homocysteine and coronary artery disease in the French population. *Thromb Haemost*. 2005;94:510-515.
26. Brandalize A.P.C., Bandinelli E., Borba J.B. et al. Polymorphisms in genes MTHFR, MTR and MTRR are not risk factors for cleft lip/palate in South Brazil. *Braz J Med Biol Res* 2007;40:787-791.
27. Doolin M.T., Bardaux S., McDonnell M. et al. Maternal genetic effects, exerted by genes involved in homocysteine remethylation, influence the risk of spina bifida. *Am J Hum Genet* 2002;71:1222-1226.
28. Hubner R.A., Muir K.R., Liu J.F. et al. Folate Metabolism Polymorphisms influence risk of colorectal adenoma recurrence. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2006;15:1607-1612.
29. Alessio A.C.M., Höhr N.F., Siqueira L.H. et al. Polymorphism C776G in the transcobalamin II gene and homocysteine, folate and vitamin B12 concentrations. Association with MTHFR C677T and A1298C and MTRR A66G polymorphisms in healthy children. *Thrombosis research* 2007;119:571-577.
30. Namour F., Olivier J.L., Abdelmoutaleb I. et al. Transcobalamin codon 259 polymorphism in HT-29 and Caco-2 cells and in Caucasians: relation to transcobalamin and homocysteine concentration in blood. *Blood* 2001;97:1092-1098.
31. Egeberg O. Inherited antithrombin deficiency causing thrombophilia. *Thromb Diath Haemorrh*. 1965;13:516-530.
32. Griffin JH, Evatt B, Zimmerman TS, Kleiss AJ, Wideman C. Deficiency of protein C in congenital thrombotic disease. *J Clin Invest*. 1981;68:1370-1373.
33. Comp PC, Esmon CT. Recurrent venous thromboembolism in patients with a partial deficiency of protein S. *N Engl J Med*. 1984;311:1525-1528.
34. Comp PC, Nixon RR, Cooper MR, Esmon CT. Familial protein S deficiency is associated with recurrent thrombosis. *J Clin Invest*. 1984;74:2082-2088.
35. Schwarz HP, Fischer M, Hopmeier P, Batard MA, Griffin JH. Plasma protein S deficiency in familial thrombotic disease. *Blood*. 1984;64:1297-1300.
36. Nicolaidis AN, Breddin HK, Carpenter P, et al. Thrombophilia and venous thromboembolism. International consensus statement. Guidelines according to scientific evidence. *Int Angiol*. 2005;24(1):1-26.
37. Griffin JH, Evatt B, Wideman C, Fernandez JA. Anticoagulant protein C pathway defective in majority of thrombotic patients. *Blood*. 1993;82:1989-1993.
38. Koster T, Rosendaal FR, de Ronde H. et al. Venous thrombosis due to poor anticoagulant response to activated protein C: Leiden Thrombophilia Study. *Lancet*. 1993;342:1503-1506.
39. Svensson PJ, Dahlback B. Resistance to activated protein C as a basis for venous thrombosis. *N Engl J Med*. 1994;330:517-522.
40. 2010 ACCF/AHA guideline for assessment of cardiovascular risk in asymptomatic adults: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *Circulation*. 2010 21;122(25):584-636.
41. Segers K, Dahlback B, Nicolaes GA. Coagulation factor V and thrombophilia: background and mechanisms. *Thromb Haemost*. 2007;98:530-542.
42. Rees DC, Cox M, Clegg JB. World distribution of factor V Leiden. *Lancet*. 1995;346:1133-1134.
43. Nakai K., Itoh C., Nakai K. et al. Correlation between C677T MTHFR gene polymorphism, plasma homocysteine levels and the incidence of CAD. *Am J Cardiovasc Drugs* 2001;1:353-361.
44. Kim R.J., Becker R.C. Association between factor V Leiden, prothrombin G20210A, and methylenetetrahydrofolate reductase C677T mutations and events of the arterial circulatory system: a meta-analysis of published studies. *Am Heart J*. 2003;146:948-957.
45. Cronin S., Furie K.L., Kelly P.J. Dose-related association of MTHFR 677T allele with risk of ischemic stroke: evidence from a cumulative meta-analysis. *Stroke* 2005;36:1581-1587.
46. Botto N., Andreassi M.G., Rizza A. et al. C677T polymorphism of the methylenetetrahydrofolate reductase gene is a risk factor of adverse events after coronary revascularization. *Int J Cardiol*. 2004;96:341-345.
47. Kosokabe T., Okumura K., Sone T. et al. Relation of a Common Methylenetetrahydrofolate Reductase Mutation and plasma homocysteine with intimal hyperplasia after coronary stenting. *Circulation*. 2001;103:2048-2054.
48. Kölling K., Ndrepepa G., Koch W. et al. Methylenetetrahydrofolate reductase gene C677T and A1298C polymorphisms, plasma homocysteine, folate, and vitamin B12 levels and the extent of coronary artery disease. *Am J Cardiol*. 2004 15;93:1201-1206.
49. Klerk M., Verhoef P., Clarke R. et al. MTHFR 677C-T Polymorphism and risk of coronary heart disease. *JAMA*. 2002;288:2023-2031.
50. Mendonça M.I., Dos Reis R.P., Freitas A.I. et al. Gene-gene interaction affects coronary artery disease risk. *Rev Port Cardiol*. 2009;28:397-415.
51. Frost P, Blom H.J., Milos R. et al. A candidate genetic risk factor for vascular disease: a common mutation in methylenetetrahydrofolate reductase. *Nat Genet* 1995;10:111-113.
52. Albert CM, Cook NR, Gaziano JM et al. Effect of folic acid and B vitamins on risk of cardiovascular events and total mortality among women at high risk of cardiovascular disease: a randomized trial. *JAMA* 2008;299(17):2027-2036.
53. Shahmatova O.O., Komarov A.L., Rebrikov D.V. et al. Factors determining homocysteine level in Russian patients with stable ischemic heart disease. Cardio-vascular therapy and prevention, 2010; 4:49-58. (In Russian). / Шахматова О.О., Комаров А.Л., Ребриков Д.В. и соавт. Факторы, определяющие уровень гомоцистеина, в когорте российских пациентов со стабильной ишемической болезнью сердца. Кардиоваскулярная терапия и профилактика, 2010; 4:49-58.
54. Durand P., Prost M., Loreau N. et al. Impaired homocysteine metabolism and atherothrombotic disease. *Lab Invest* 2001;81:645-672.
55. Guttormsen A.B., Ueland P.M., Svarstad H., Refsum H. Kinetic basis of hyperhomocysteinemia in patients with chronic renal failure. *Kidney Int* 1997;52:495-502.
56. Bostom A., Brosnan J.T., Hall B. et al. Net uptake of plasma homocysteine by the rat kidney in vivo. *Atherosclerosis* 1995;116:59-62.
57. Stehouwer C.D., Gall M.A., Hougaard P. et al. Plasma homocysteine concentration predicts mortality in non-insulin diabetic patients with and without albuminuria. *Kidney Int* 1999;55:308-314.
58. Moat S.J., Doshi S.N., Lang D. et al. Treatment of coronary heart disease with folic acid: Is there a future? *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2004;287:1-7.
59. Chen K., Song L., Jin M.J. et al. Association between genetic polymorphisms in folate metabolic enzyme genes and colorectal cancer: a nested case-control study. *Zhonghua Zhong Liu Za Zhi*. 2006;28:429-432.
60. Hazra A., Wu K., Kraft P. et al. Twenty-four non-synonymous polymorphisms in the one-carbon metabolic pathway and risk of colorectal adenoma in the Nurses' Health Study. *Carcinogenesis* 2007;28:1510-1519.
61. Morrison HI, Schaubel D, Desmeules M, Wigle DT. Serum folate and risk of fatal coronary heart disease. *JAMA* 1996;275:1893-1896.
62. Rimm EB, Willett WC, Hu FB. et al. Folate and vitamin B6 from diet and supplements in relation to risk of coronary heart disease among women. *JAMA* 1998;279:359-364.
63. He K, Merchant A, Rimm EB et al. Folate, vitamin B6, and B12 intakes in relation to risk of stroke among men. *Stroke* 2004;35:169-174.
64. Spirichev V.B. Theoretic and practical items of contemporary vitaminology. Nutrition questions 2005;74:32-40. (In Russian). / Спиричев В.Б. Теоретические и практические аспекты современной витаминологии. Вопросы питания 2005;74:32-40.
65. Jacques P.F., Selhub J., Bostom A.G. et al. The effect of folic acid fortification on plasma folate and total homocysteine concentrations. *N Engl J Med* 1999;34:1449-1454.
66. Rader J.I. Folic acid fortification, folate status and plasma homocysteine. *J Nutr* 2002;132:2466-2470.
67. Bazzano L.A., Reynolds K., Holder K.N., He J. Effect of folic acid supplementation on risk of cardiovascular diseases: A meta-analysis of randomized controlled trials. *JAMA* 2006;296:2720-2726.
68. Wald D.S., Wald N.J., Morris J.K., Law M. Folic acid, homocysteine and cardiovascular disease: Judging causality in the face of inconclusive trial evidence. *BMJ* 2006;333:1114-1117.
69. P. Galan, E. Kesse-Guyot, S. Czernichow et al. Effects of B vitamins and omega 3 fatty acids on cardiovascular diseases: a randomised placebo controlled trial. *BMJ* 2010;341:6273-6282.

Received/Поступила 16.05. 2011
Accepted/Принята в печать 18.05. 2011

ОПЫТ ПРИМЕНЕНИЯ ФИКСИРОВАННЫХ КОМБИНАЦИЙ РАМИПРИЛА И ГИДРОХЛОРТИАЗИДА У ПАЦИЕНТОВ С АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИЕЙ С ВЫСОКИМ И ОЧЕНЬ ВЫСОКИМ РИСКОМ РАЗВИТИЯ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТЫХ ОСЛОЖНЕНИЙ (исследование ОПТИМИСТ 2): результаты несравнительного исследования

И.А. Велижанина*, Л.И. Гапон, Е.С. Велижанина, А.В. Рудаков, Т.С. Жупанова

Филиал Научно-исследовательского института кардиологии Сибирского отделения РАМН «Тюменский кардиологический центр». 625026, Тюмень, ул. Мельникайте, 111

Опыт применения фиксированных комбинаций рамиприла и гидрохлортиазида у пациентов с артериальной гипертензией с высоким и очень высоким риском развития сердечно-сосудистых осложнений (исследование ОПТИМИСТ 2): результаты несравнительного исследования

И.А. Велижанина*, Л.И. Гапон, Е.С. Велижанина, А.В. Рудаков, Т.С. Жупанова

Филиал Научно-исследовательского института кардиологии Сибирского отделения РАМН «Тюменский кардиологический центр». 625026, Тюмень, ул. Мельникайте, 111

Цель. Оценить эффективность и безопасность терапии пациентов с артериальной гипертензией (АГ) 2-3 степени с высоким и очень высоким риском сосудистых осложнений при назначении фиксированной комбинации рамиприла и гидрохлортиазида в реальной клинической практике.

Материал и методы. В открытое неконтролируемое несравнительное многоцентровое исследование IV фазы были включены 427 пациентов с АГ 2 или 3 степени с высоким или очень высоким риском сердечно-сосудистых осложнений, не достигнувших целевого уровня артериального давления (АД) на фоне предшествующей терапии. Пациенты в течение 8 нед получали фиксированную комбинацию рамиприла и гидрохлортиазида. При недостаточном антигипертензивном эффекте увеличивали дозу препарата и/или добавляли амлодипин. Оценивали достижение целевого уровня АД (<130/80 мм рт.ст.), безопасность терапии.

Результаты. Полностью завершили исследование 420 пациентов (98,4%). Через 8 нед у 273 (65%) пациентов терапия была двухкомпонентной в виде фиксированной комбинации рамиприла и гидрохлортиазида, у 147 (35%) пациентов — трехкомпонентная терапия (рамиприл, гидрохлортиазид и амлодипин). Целевой уровень АД был достигнут у 408 (97,14%) пациентов, не достигнут у 12 (2,86%) пациентов. Из исследования выбыли 7 человек (4 — из-за нежелательных явлений в виде сухого кашля, 3 — из-за нарушения протокола исследования). Как пациенты, так и врачи отметили хорошую эффективность и переносимость препарата.

Заключение. Результаты антигипертензивной терапии с использованием фиксированной комбинации рамиприла и гидрохлортиазида высоко оценили как врачи, так и пациенты. Назначение этой комбинации делает реальным достижение целевого уровня АД у большинства пациентов с АГ.

Ключевые слова: артериальная гипертензия, комбинированная терапия, фиксированная комбинация рамиприла и гидрохлортиазида.

РФК 2011;7(4): 426–430

Use of fixed combinations of ramipril and hydrochlorothiazide in patients with arterial hypertension and high or very high cardiovascular risk (OPTIMIST 2 study): results of the noncomparative study

I.A. Velizhanina*, L.I. Gapon, E.S. Velizhanina, A.V. Rudakov, T.S. Zhupanova

Branch of Research Institute of Cardiology of the Siberian Branch of Russian Academy of Medical Sciences «Tyumen cardiology center». Melnikajta ul. 111, Tyumen, 625026 Russia

Aim. To evaluate efficacy and safety of treatment with fixed combination of ramipril and hydrochlorothiazide in patients with arterial hypertension (HT) 2-3 degree and high or very high cardiovascular risk in clinical practice.

Material and methods. Patients with HT 2-3 degree and high or very high cardiovascular risk who had not reached target blood pressure (BP) levels with previous therapy (n=427) were included in open-label non-comparative multicenter phase IV study. Patients were treated with fixed combination of ramipril and hydrochlorothiazide during 8 weeks. The drug dose was increased and/or amlopidine was added in case of insufficient antihypertensive effect. Achievement of the target BP level (<130/80 mmHg) and therapy safety were assessed.

Results. 420 patients (98.4%) completed the study. After 8 weeks 273 (65%) patients had a two-component therapy (fixed combination of ramipril and hydrochlorothiazide), 147 (35%) patients — triple therapy (ramipril, hydrochlorothiazide and amlopidine). The target BP level was achieved in 408 (97.14%) patients and it was not reached in 12 (2.86%) patients. 7 patients were dropped out from the study: 4 — because of adverse events (dry cough), 3 — due to violation of study protocol. Both patients and doctors considered fixed ramipril and hydrochlorothiazide combination as effective and well tolerable one.

Conclusion. Ramipril and hydrochlorothiazide fixed combination provides an achievement of the target BP level in the most of HT patients.

Key words: arterial hypertension, combination therapy, ramipril and hydrochlorothiazide fixed combination.

Rational Pharmacother. Card. 2011;7(4):426–430

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

Сведения об авторах:

Велижанина Ирина Аркадьевна — д.м.н., ст.н.с. отделения артериальной гипертензии и коронарной недостаточности научного отдела клинической кардиологии, зав. кардиологическим отделением № 2 филиала НИИ кардиологии СО РАМН «Тюменский кардиологический центр»

Гапон Людмила Ивановна — д.м.н., профессор, зав. научным отделом клинической кардиологии филиала НИИ кардиологии СО РАМН «Тюменский кардиологический центр»

Велижанина Елена Сергеевна — м.н.с. отделения артериальной гипертензии и коронарной недостаточности научного отдела клинической кардиологии филиала НИИ кардиологии СО РАМН «Тюменский кардиологический центр»

Рудаков Андрей Владимирович — аспирант НИИ кардиологии СО РАМН

Жупанова Татьяна Сергеевна — врач-кардиолог приемного отделения филиала НИИ кардиологии СО РАМН «Тюменский кардиологический центр»

Распространенность артериальной гипертензии (АГ) среди населения в 2009 г. составила 40,8%. Осведомленность больных АГ о наличии заболевания составляет 83-87,1%. Антигипертензивные препараты принимают 69,5% больных АГ, из которых эффективный контроль артериального давления (АД) отмечается только у 23,2% пациентов [1]. Сложившуюся ситуацию нельзя считать удовлетворительной. Одним из путей, способных ее изменить, можно считать применение фиксированных комбинаций. Отмечено, что назначение фиксированных комбинаций может быть первым шагом у пациентов с высоким сердечно-сосудистым риском [2]. Признано, что назначение фиксированных комбинаций является самой эффективной стратегией достижения и поддержания целевого уровня АД. Назначение фиксированных комбинаций ле-

карственных препаратов способствует увеличению приверженности лечению у пациентов. Использование фиксированных комбинаций на старте лечения позволяет более быстро достичь контроля АД [3]. По данным исследования ПИФАГОР III, в сравнении с 2002 г. подавляющее большинство врачей предпочитают использовать комбинированную терапию в виде свободных (69%), фиксированных (43%) и низкодозовых (29%) комбинаций. Тем не менее, 28% врачей продолжают применять тактику монотерапии [4,5].

Эксперты Российского медицинского общества по артериальной гипертензии и Всероссийского научного общества кардиологов рекомендуют практическим врачам в большинстве случаев отдавать предпочтение фиксированным комбинациям антигипертензивных препаратов, содержащим два лекарства в одной таблетке. Отказаться от назначения фиксированной комбинации антигипертензивных препаратов можно только при абсолютной невозможности ее использования [2].

В последнее время одной из эффективных комбинаций антигипертензивных препаратов является комбинация ингибитора ангиотензин-превращающего фермента (ИАПФ) рамиприла (2,5; 5 мг) и гидрохлортиазида (12,5; 25 мг), имеющих большую доказательную базу [6-12].

Целесообразность назначения данной комбинации несомненна, а сочетание диуретиков и ИАПФ является одной из самых популярных и патогенетически обоснованных комбинаций. Совместное применение ИАПФ и диуретиков приводит к аддитивному антигипертензивному эффекту при использовании меньших доз препаратов [13].

Цель исследования — оценить эффективность и безопасность терапии АГ 2-3 степени с высоким и очень высоким риском сосудистых осложнений при назначении фиксированной комбинации препаратов рамиприл и гидрохлортиазид в реальной клинической практике.

Материал и методы исследования

Проведено открытое неконтролируемое несравнительное многоцентровое исследование IV фазы. Протокол исследования и форма информированного согласия были одобрены Этическим комитетом. Все пациенты подписывали информированное согласие на участие в исследовании. В осуществлении исследования принимали участие 82 врача из городов Тюмень, Омск, Челябинск, Пермь, Екатеринбург, Магнитогорск, Курган, которые после его завершения прислали заполненные индивидуальные карты.

Дизайн исследования

Критерии включения в исследование. В исследование были включены пациенты с подтвержденным или впервые установленным диагнозом АГ 2-3 степени с высоким

или очень высоким риском сердечно-сосудистых осложнений, не достигнувшие целевого уровня АД ($<130/80$ мм рт.ст.) на фоне предшествующей терапии либо не получавшие ранее антигипертензивные препараты.

Диагноз АГ устанавливался на основании клинико-анамнестических данных в соответствии с критериями Национальных клинических рекомендаций по диагностике и лечению артериальной гипертензии [2].

Критерии невключения. Пациенты с вторичной (симптоматической) АГ, артериальная гипотензия или нестабильная гемодинамика, любое тяжелое сопутствующее заболевание, участие в другом клиническом испытании в течение предшествующих 3 мес, наличие противопоказаний к назначению ИАПФ, непереносимость или повышенная чувствительность к ИАПФ, беременность, лактация, вероятность несоблюдения расписания визитов по любой причине, анамнестические сведения об алкоголизме, наркомании, злоупотреблении лекарственными препаратами, пациенты с ишемической болезнью сердца.

Продолжительность исследования составила 8 нед. Визиты пациентов осуществлялись исходно, затем через 4 нед и через 8 нед. Всего было 3 визита, в том числе визит включения.

На визите включения при соответствии пациента критериям включения и отсутствии критериев исключения проводились клинико-анамнестическое обследование, оценка факторов риска, поражения органов-мишеней; анализировалось наличие ассоциированных клинических состояний и проводилась оценка суммарного сердечно-сосудистого риска. Осуществлялась фиксация этих данных, а также данных о предшествующей терапии в специальных информационных картах. В соответствии с протоколом проводились физикальное исследование, измерение АД в положении сидя после 5 мин отдыха трехкратно с интервалом в 2 мин, в дальнейшем высчитывалось среднее арифметическое для систолического артериального давления (САД) и для диастолического артериального давления (ДАД). Проводился подсчет частоты сердечных сокращений (ЧСС).

Все пациенты, включенные в исследование, в течение 8 нед получали фиксированную комбинацию рамиприла/гидрохлортиазида (Хартил Д, Egis) в дозе 2,5/12,5 мг или 5/25 мг один раз в сут в течение всего времени наблюдения. Выбор дозы препарата для каждого больного определялся индивидуально в зависимости от исходного уровня АД и достижения уровня целевого АД. Во время исследования пациент не принимал все назначенные ранее гипотензивные препараты. При достижении целевого уровня артериального давления (САД <130 мм рт.ст. и ДАД <80 мм рт.ст.) больной продолжал прием препарата в прежней дозировке. При недостижении целевых цифр АД было возможно изменение дозы препарата (например, перевод па-

циента с дозы 2,5/12,5 мг на дозу препарата 5/25 мг) или добавление к терапии амлодипина (Кардилопин). Каждая коррекция дозы препаратов проводилась после контрольного измерения уровня АД.

На втором визите проводились физикальное обследование, оценка эффективности терапии, коррекция дозы препарата при необходимости, учет нежелательных явлений.

Третий визит завершал исследование. Проводились физикальное исследование, оценка эффективности лечения, оценка проводимого лечения врачами и пациентами.

Исходно и через 8 нед терапии проводилось исследование биохимического анализа крови (исследования уровня калия, мочевины, мочевой кислоты, креатинина, липидного спектра крови — общего холестерина, триглицеридов).

Было предусмотрено досрочное прекращение исследования в случае отказа пациента от дальнейшего участия в исследовании, по решению исследователя, при наличии нежелательных эффектов, при нарушении протокола, при неэффективности терапии.

Нежелательные явления, наблюдаемые в ходе исследования, документировали в соответствии с протоколом. Причину прекращения исследования фиксировали в индивидуальной карте.

Параметры эффективности: достижение целевого уровня АД (при наличии высокого или очень высокого риска сердечно-сосудистых осложнений — ниже 130/80 мм рт.ст.). Учитывалось количество пациентов, достигших целевого уровня АД.

Статистические показатели и анализ. Все параметры анализировались с помощью методов описательной статистики. Для каждого количественного показателя результаты представлены как $M \pm SE$, где M — среднее арифметическое, а SE — стандартная ошибка среднего арифметического. За достоверность различий изучаемых параметров принимали $p < 0,05$. Исходные показатели анализировали в выборке пациентов, включенных в исследование. Динамику САД и ДАД оценивали в выборке пациентов, полностью выполнивших протокол. Для сравнения данных использовали непараметрический критерий Фридмана. Для статистической обработки была использована программа SPSS 10.0 for Windows.

Результаты

В исследование были включены и обследованы в динамике 427 пациентов, обратившиеся за амбулаторно-поликлинической помощью по поводу АГ с недостаточным эффектом от проводимого ранее лечения (не был достигнут целевой уровень АД) либо не получавшие ранее антигипертензивные препараты. Из них 166 мужчин (38,9%) и 261 женщина (61,1%). Средний возраст пациентов составил $56,58 \pm 0,4$ года.

По степени повышения АД основную массу обследованных составляли 260 (60,9%) пациентов с АГ 2 степени, у 167 (39,1%) пациентов была диагностирована АГ 3 степени. По степени риска пациенты распределились следующим образом: большинство составили лица с высоким (риск 3) — 259 (60,7%) пациентов и очень высоким риском (риск 4) — 169 (39,3%) пациентов. Длительность АГ в среднем составила 8,86 лет. Факторы риска, поражение органов-мишеней, ассоциированные клинические состояния были выявлены у 423 (99,1%) пациентов из всех пациентов, включенных в исследование (табл. 1).

По поводу АГ получали ранее лечение 356 (83,4%) пациентов. Как было указано выше, в исследование были включены пациенты, не достигнувшие целевого уровня АД. Не получал антигипертензивные препараты 71 (16,6%) пациент. Из группы пациентов, получавших ранее антигипертензивное лечение, 239 пациентов получали ранее ИАПФ. Из них 153 (64,02%) пациента получали эналаприл в средней дозе $16,08 \pm 0,40$ мг, 39 (16,3%) — лизиноприл в дозе $12,18 \pm 0,71$ мг, 42 (17,6%) — периндоприл в дозе $5,66 \pm 0,28$ мг, 2 (8%) — фиксированную комбинацию периндоприла с индапамидом, 2 (8%) — каптоприл в дозе $52,5 \pm 0,58$ мг, 1 (4,2%) — фозиноприл в дозе 20 мг/сут.

Бета-блокаторы получали 125 (35,1%) пациентов. Из них получали небиволол 6 (4,7%) пациентов (средняя доза $3,75 \pm 0,56$ мг), 57 (44,9%) — бисопролол (средняя доза $4,78 \pm 0,90$ мг), 2 (1,6%) — карведилол (6,25 мг/сут), 49 (38,6%) — метопролол (средняя доза $51,53 \pm 2,95$ мг), 13 (10,2%) — атенолол (средняя доза $53,85 \pm 3,84$ мг/сут).

Антагонисты кальция среди пациентов с АГ и предшествующей терапией получали 44 (12,4%) пациен-

Таблица 1. Факторы риска, поражение органов-мишеней и ассоциированные клинические состояния у пациентов, включенных в исследование

Параметр	n (%)
Курение	152 (35,6)
Отягощенная наследственность по сердечно-сосудистым заболеваниям	304 (71,2)
Ожирение	203 (47,5)
Дислипидемия	318 (74,5)
Нарушение толерантности к углеводам	73 (17,1)
Сахарный диабет	9 (2,1)
Гипертрофия миокарда левого желудочка	366 (85,7)
Утолщение интима-медиа общих сонных артерий	208 (48,7)
Микроальбуминурия	59 (13,8)

та, из них 29 (65,9%) — амлодипин (среднесуточная доза $5,21 \pm 0,28$ мг), 15 (34,1%) — нифедипин (среднесуточная доза $38,67 \pm 1,33$ мг).

Диуретики получали 160 (44,9%) пациентов, из них у 109 (68,1%) — индапамид (1,5 мг/сут), 48 (30%) — гидрохлортиазид ($13,37 \pm 0,36$ мг/сут), 3 (1,9%) — спиронолактон.

Из представителей антагонистов рецепторов к ангиотензину II 35 (9,8%) пациентов получали лозартан ($46,43 \pm 1,5$ мг/сут).

Гиполипидемические препараты получали 27 (6,3%) пациентов: 14 (51,85%) — аторвастатин ($17,78 \pm 1,47$ мг/сут), 13 (48,15%) — симвастатин ($22,1 \pm 0,78$ мг/сут). Препараты из группы антиагрегантов (ацетилсалициловую кислоту) получал 41 пациент (11,52% из группы пациентов с предшествующей терапией). Средняя доза препарата составила $88,42 \pm 1,97$ мг/сут.

Пациенты с сахарным диабетом получали индивидуально подобранную сахароснижающую терапию.

Как было указано выше, всем пациентам, включенным в исследование, был назначен препарат Хартил Д в дозе 2,5/12,5 мг либо 5/25 мг. На фоне проводимой терапии были получены следующие результаты (см. табл. 2).

Как видно из представленной таблицы, на фоне приема препарата фиксированной комбинации рамиприла и гидрохлортиазида через 4 нед отмечалось снижение уровня систолического и диастолического давления. Эти изменения сохранялись и через 8 нед лечения.

Согласно протоколу исследования, у пациентов в динамике были исследованы некоторые биохимические показатели (уровень общего холестерина, триглицеридов, уровень креатинина и мочевины, показатели мочевого кислоты). Не выявлено статистически значимых изменений данных показателей через 8 нед терапии с использованием фиксированной комбинации рамиприла и гидрохлортиазида как в дозе 2,5/12,5 мг, так и в дозе 5/25 мг/сут. Это подтверждает нейтральность действия Хартила Д в отношении показателей липидного обмена, содержания креатинина, мочевины, калия и мочевого кислоты.

Полностью завершили исследование 420 (98,4%) пациентов. Из исследования выбыли 7 человек, из них 4 пациента — в связи с нежелательными явлениями в виде сухого кашля, а 3 пациента — в связи с наруше-

ниями протокола исследования.

Через 8 нед терапии 126 (30%) пациентов получали исследуемый препарат в дозе 2,5/12,5 мг, 294 (70%) пациента получали препарат в дозе 5/25 мг. Коррекция дозы в сторону ее увеличения была необходима на 2 визите у 17 (4%) пациентов.

Дополнительное назначение амлодипина (в качестве третьего компонента антигипертензивной терапии) проведено у 147 (34,4%) пациентов. Кардилопин был назначен в дозе 2,5 мг у 33 (22,8%) пациентов, в дозе 5 мг у 92 (62%) пациентов, в дозе 10 мг у 22 (15,2%) пациентов. Препарат был назначен на 2 или на 3 визите (через 4 или 8 нед терапии при уровне АД, превышающем целевые значения).

Через 8 нед у 273 (65%) пациентов терапия была двухкомпонентной в виде фиксированной комбинации рамиприла и гидрохлортиазида, у 147 (35%) пациентов — трехкомпонентная терапия: рамиприл, гидрохлортиазид и амлодипин.

Целевой уровень артериального давления был достигнут у 408 (97,14%) пациентов, не достигнут у 12 (2,86%) пациентов.

Проведена оценка эффективности терапии врачами: у 275 (65,5%) пациентов эффект отличный; у 125 (29,8%) пациентов — хороший клинический эффект; у 20 (4,8%) пациентов — эффект удовлетворительный. Переносимость лечения, по мнению врачей, была отличной у 360 (85,7%) пациентов, хорошей у 55 (13,09%) пациентов, удовлетворительной у 5 (1,2%) пациентов.

Переносимость лечения, по мнению пациентов, была отличной у 290 (69%) пациентов, хорошей у 102 (24,3%) пациентов, удовлетворительной у 22 (6,9%) пациентов.

По мнению самих пациентов, у 290 (69,04%) человек эффект был оценен как отличный, у 102 (24,28%) — как хороший, у 22 (6,68%) — как удовлетворительный.

В дальнейшем всем пациентам, достигшим целевого уровня АД ($n=408$; 97,1%), был рекомендован прием препарата Хартил Д в индивидуально подобранных дозах и комбинациях: 131 (32,1%) пациенту в дозе 2,5/12,5 мг/сут, 277 (67,9%) пациентам — 5/25 мг/сут.

Обсуждение

Результаты проведенного нами исследования позволяют оценить эффективность и безопасность фикс-

Таблица 2. Динамика АД у больных АГ 2-3 степени на фоне назначения фиксированной комбинации рамиприла и гидрохлортиазида

Параметр	АГ 2 степени (n=260)			АГ 3 степени (n=167)		
	Исходно	2 визит	3 визит	Исходно	2 визит	3 визит
САД, мм рт.ст.	$153,56 \pm 0,63$	$133,77 \pm 0,69$	$124,01 \pm 0,35^{***}$	$166,11 \pm 1,32$	$139,99 \pm 0,99$	$126,54 \pm 0,55^{***}$
ДАД, мм рт.ст.	$90,99 \pm 0,55$	$81,71 \pm 0,44$	$75,78 \pm 0,31^{***}$	$7,20 \pm 0,69$	$84,52 \pm 0,57$	$77,03 \pm 0,40^{***}$

*** $p < 0,001$ по сравнению с исходным визитом.

сированной комбинации рамиприла и гидрохлортиазида в реальной клинической амбулаторной практике. Полученные результаты, свидетельствующие о клинической эффективности и безопасности комбинации рамиприла и гидрохлортиазида, согласуются с данными других исследователей.

По данным других авторов, использование низких доз тиазидовых диуретиков (12,5–25 мг гидрохлортиазида в сут) в больших рандомизированных исследованиях не сопровождалось ростом числа новых случаев сахарного диабета и повышением величины общего холестерина по сравнению с плацебо [14].

Также были отмечены высокая эффективность и безопасность комбинации рамиприла и гидрохлортиазида при лечении пациентов с АГ и метаболическим синдромом [15], ее метаболическая нейтральность. Подтверждено нефропротективное действие фиксированной комбинации рамиприла и гидрохлортиазида при использовании различных вариантов доз препарата. Отмечены хорошая и отличная переносимость препарата [16].

Авторы, изучающие фиксированную комбинацию лекарственных препаратов, отмечают, что именно такая комбинация двух препаратов является более эффективной при сравнении увеличения доз двух компонентов [17].

Данное исследование имеет определенные ограничения, связанные с его дизайном (наблюдательный характер, отсутствие рандомизации). Для оценки приверженности и эффективности были использованы субъективные методы оценки терапии врачами и па-

циентами. В то же время, результаты исследования не только позволяют оценить ситуацию в динамике, но и могут быть использованы при планировании масштабных контролируемых рандомизированных исследований у различных популяций пациентов в реальной клинической практике.

Заключение

Таким образом, комбинированный препарат Хартил Д — фиксированная комбинация рамиприла и гидрохлортиазида — является высокоэффективным антигипертензивным средством, объединяющим достоинства препарата из группы ингибиторов ангиотензин-превращающего фермента рамиприл и тиазидового диуретического препарата гидрохлортиазид. По данным проведенного исследования, препарат не влиял на показатели липидного, углеводного обмена, содержание креатинина, мочевины и мочевой кислоты, что подтверждает целесообразность его применения у пациентов с метаболическими нарушениями. Отмечены хорошая переносимость препарата и высокая приверженность лечению со стороны пациентов.

Сочетание высокой эффективности компонентов, составляющих комбинированный препарат, удобства применения (учитывая фиксированную комбинацию составляющих) и возможности назначения различных доз позволяет надеяться на его широкое применение в реальной клинической практике и достижение целевого уровня артериального давления у большинства пациентов.

Литература

- Shal'nova S., Kukushkin S., Monoshkina E., Timofeeva T. Arterial hypertension and adherence to therapy. *Vrach* 2009; 12; 39–42. Russian (Шальнова С., Кукушкин С., Моношкина Е., Тимофеева Т. Артериальная гипертония и приверженность терапии. *Врач* 2009; 12; 39–42).
- National guidelines for diagnosis and treatment of hypertension. The Experts Committee of RMAH and RSCC. *Kardiovaskulyarnaya terapiya i profilaktika* 2008; 7(6) prilozhenie 2: 1–32. Russian (Национальные рекомендации по диагностике и лечению артериальной гипертонии. Комитет экспертов РМОАГ и ВНОК. Кардиоваскулярная терапия и профилактика 2008; 7(6) приложение 2: 1–32).
- Kobalava Z.D., Kotovskaya J.V. Implication of the fixed combinations in the hypertension treatment. *Rational Pharmacother Card* 2010; 6(4): 550–557. Russian (Кобалава Ж.Д., Котовская Ю.В. Место комбинированной терапии с использованием фиксированных комбинаций в лечении артериальной гипертонии. *Рациональная фармакотерапия в кардиологии*; 6(4): 550 – 557).
- Leonova M.V., Belousov D.Yu., analysis Group of PIFAGOR study. The first Russian pharmacoepidemiological study of hypertension. *Kachestvennaya klinicheskaya praktika* 2002; 3: 47–53. Russian (Леонова М.В., Белоусов Д.Ю., аналитическая группа исследования ПИФАГОР. Первое Российское фармакоэпидемиологическое исследование артериальной гипертонии. *Качественная клиническая практика* 2002; 3: 47–53).
- Leonova M.V., Belousov D.Yu., Shteynberg L.L., analysis Group of PIFAGOR study. Analysis of the medical practice of antihypertensive therapy in Russia (according to a study PYTHAGOR III). *Farmateka* 2009; 12: 98–103. Russian (Леонова М.В., Белоусов Д.Ю., Штейнберг Л.Л., аналитическая группа исследования ПИФАГОР. Анализ врачебной практики проведения антигипертензивной терапии в России (по данным исследования ПИФАГОР III). *Фарматека* 2009; 12: 98–103).
- Wright J.T., Bakris G., Greene T. et al. Effect of blood pressure lowering and antihypertensive drug class on progression of hypertensive kidney disease: results from the AASK trial. *JAMA* 2002; 288(19): 2421–2431.
- Kaplan N.M. The CARE Study: a postmarketing evaluation of ramipril in 11 100 patients. *The clinical Altace Real World Efficacy (CARE) Investigators. Clin Ther* 1996; 18(4): 658–70.
- Agabiti-Rosei E., Ambrosioni E., Dal Palu C. et al. Ramipril cardioprotective evaluation study on behalf of the RACE study group. *J Hypertens* 1995; 13: 1325–1334.
- The Heart Outcomes Prevention Evaluation study Investigators. Effects of angiotensin-converting enzyme inhibitor, ramipril, on cardiovascular events in high-risk patients. *N Engl J Med* 2000; 342: 145–53.
- Lüders S., Schrader J., Berger J. et al. The PHARAO study: prevention of hypertension with the angiotensin-

- converting enzyme inhibitor ramipril in patients with high-normal blood pressure: a prospective, randomized, controlled prevention trial of the German Hypertension League. *J Hypertens* 2008; 26(7): 1487–96.
- ALLHAT Officers and Coordinators for The ALLHAT Collaborative Research Group. Major outcomes high – risk hypertensive patients randomized to angiotensin-converting enzyme inhibitor or calcium channel blocker vs diuretic The Antihypertensive and Lipid – Lowering Treatment Prevent Heart Attack Trial (ALLHAT). *JAMA* 2002; 288(23): 2981–2997.
- Law M., Wald N., Morris J., Jordan R. Value of low dose combination treatment with blood pressure lowering drugs analysis of 354 randomised trials. *BMJ* 2003; 326(7404): 1427.
- Chazova I.E., Ratova L.G. Combination therapy of hypertension. In: Chazov E.I., Chazova I.E., editors. *Guidelines for hypertension*. Moscow: Media Medika; 2005; 655–677. Russian (Чазова И.Е., Ратова Л.Г. Комбинированная терапия артериальной гипертонии. В: Чазов Е.И., Чазова И.Е., редакторы. *Руководство по артериальной гипертонии*. М: Медиа Медика; 2005; 655–677).
- Psaty B., Lumley T., Furberg C. Health outcomes associated with various antihypertensive therapies used as first-line agents. *JAMA* 2003; 289: 2534–44.
- Kolos I.P., Martynyuk T.V., Safaryan A.S. et al. The study of efficacy of angiotensin converting enzyme inhibitor ramipril and its combination with hydrochlorothiazide in patients with hypertension and overweight: the KHARIZMA study. *Kardiovaskulyarnaya terapiya i profilaktika* 2008; 2; 65–71. Russian (Колос И.П., Мартынюк Т.В., Сафарян А.С. и др. Изучение эффективности терапии ингибитором ангиотензин-превращающего фермента рамиприлом и его комбинации с гидрохлортиазидом у пациентов с артериальной гипертонией и избыточной массой тела: исследование ХАРИЗМА. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика* 2008; 2; 65–71).
- Chazova I.E., Martynyuk T.V., Nebieridze D.V. et al. Comparative efficacy of different doses of fixed combinations of ramipril and hydrochlorothiazide. *Kardiovaskulyarnaya terapiya i profilaktika* 2010; 9(4); 25–31. Russian (Чазова И.Е., Мартынюк Т.В., Небиридзе Д.В. и др. Сравнительная эффективность лечения фиксированными комбинациями различных доз рамиприла и гидрохлортиазида. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика* 2010; 9(4); 25–31).
- Fomin V.V., Moiseev S.V. Ramipril D is the fixed combination of antihypertensive drugs. *Klinicheskaya farmakologiya i terapiya* 2010; 19(4) 62–66. Russian (Фомин В.В., Моисеев С.В. Рамиприл Д — фиксированный комбинированный антигипертензивный препарат. *Клиническая фармакология и терапия* 2010; 19(4): 62–66).

Поступила 27.07.2011

Принята в печать 11.08.2011

ЗНАЧЕНИЕ ПОКАЗАТЕЛЕЙ ТЕРАПЕВТИЧЕСКОЙ ЭКВИВАЛЕНТНОСТИ ПРИ ЗАМЕНЕ ОРИГИНАЛЬНОГО ПРЕПАРАТА НА ВОСПРОИЗВЕДЕННЫЙ НА ПРИМЕРЕ ФОЗИНОПРИЛА

Н.П. Кутишенко¹, С.Ю. Марцевич^{1,2*}, Ж.Д. Кобалава³, Е.К. Шаварова³

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

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

³ Российский Университет Дружбы Народов. 117198, Москва, Миклухо-Маклая ул., 6

Значение показателей терапевтической эквивалентности при замене оригинального препарата на воспроизведенный на примере фозиноприла

Н.П. Кутишенко¹, С.Ю. Марцевич^{1,2*}, Ж.Д. Кобалава³, Е.К. Шаварова³

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

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

³ Российский Университет Дружбы Народов. 117198, Москва, Миклухо-Маклая ул., 6

Цель. Изучение терапевтической эквивалентности оригинального и воспроизведенного препаратов фозиноприла у больных артериальной гипертензией (АГ) 1-2 степени и оценка экономической эффективности замены оригинального препарата генериком.

Материал и методы. В открытое перекрестное рандомизированное исследование включены 36 пациентов с АГ 1-2 ст. в возрасте 41-82 года и длительностью заболевания от 3 до 22 лет. Все пациенты получали два курса лечения: воспроизведенным препаратом (Фозикард) и оригинальным препаратом (Моноприл); последовательность курсов определялась путем рандомизации. Каждому курсу предшествовал отмывочный период продолжительностью 10-14 дней. Длительность лечения составляла 6 нед; препараты назначали 1 раз/день; начальная доза 10 мг/сут. Определение артериального давления (АД) и частоты сердечных сокращений (ЧСС) проводили в конце контрольного периода, а также через 2, 4 и 6 нед терапии, при АД > 140/90 мм рт.ст. добавляли гидрохлортиазид 12,5 мг, далее увеличивали дозу фозиноприла до 20 мг/сут.

Результаты. Больные в группах были сопоставимы по основным клиническим показателям. Оба препарата фозиноприла оказывали сопоставимый антигипертензивный эффект, при этом различия между препаратами по влиянию на систолическое АД и ЧСС на всех этапах лечения были недостоверны. Индивидуальный анализ выявил тенденцию к более выраженному эффекту Моноприла по сравнению с Фозикардом, однако различия были недостоверны. Средняя доза фозиноприла составила для Моноприла 11,8 мг/сут ± 3,9 мг, для Фозикарда – 13,2 ± 4,7 мг/сут (p=0,13); частота монотерапии препаратами фозиноприла в дозе 10 мг/сут была одинаковой (у 41% и 44% пациентов, соответственно); частота различной по составу комбинированной терапии отличалась незначимо. В конце исследования снижение АД < 140/90 мм рт.ст. было зарегистрировано у 29 (85,3%) пациентов, получавших Моноприл и у 27 (79,4%) – Фозикард (p=0,52). Оба препарата показали хороший профиль безопасности.

Заключение. Фозикард или его комбинация с гидрохлортиазидом терапевтически эквивалентны оригинальному препарату Моноприлу или его комбинации с гидрохлортиазидом.

Ключевые слова: фозиноприл, терапевтическая эквивалентность, экономическая эффективность.

РФК 2011;7(4):431-436

Value of therapeutic equivalence in substitution of original drug with generic by example of fosinopril

N.P. Kutishenko¹, S.Yu. Martsevich^{1,2*}, Zh.D. Kobalava³, E.K. Shavarova³

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

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

³ Peoples' Friendship University of Russia. Miklukho-Maklaya ul. 6, Moscow, 117198 Russia

Aim. To study the therapeutic equivalence of original and generic fosinopril in patients with arterial hypertension (HT) of 1-2 degrees, and to evaluate the cost effectiveness of original drug substitution with generic.

Material and methods. Patients (n=36) with HT of 1-2 degree aged 41-82 years and disease duration up to 22 years included in an open, crossover, randomized trial. All patients had two courses of treatment: with generic (Fosicard) and the original drug (Monopril); sequence of courses was determined by randomization. Wash-out period (10-14 days) preceded each course. Treatment duration was 6 weeks; drugs were administered QD; initial dose - 10 mg/day. Blood pressure (BP) and heart rate (HR) were evaluated at the end of the wash-out period, and in 2, 4 and 6 weeks of therapy. In case of ineffective BP control (> 140/90 mm Hg) hydrochlorothiazide 12.5 mg was added initially and dose fosinopril was increased up to 20 mg/day next.

Results. Patients in groups were comparable by basic clinical parameters. Both fosinopril based drugs have comparable antihypertensive effect. Differences between their effect on systolic and diastolic BP as well as HR at all steps of treatment were not significant. The individual analysis revealed a tendency to more pronounced Monopril antihypertensive effect compared with Fosicard, but the differences were not significant. An average dose of Monopril was 11.8 ± 3.9 mg/day, and Fosicard – 13.2 ± 4.7 mg/day (p=0.13); the rate of monotherapy with both drugs of fosinopril at dose of 10 mg/day was similar (in 41% and 44% of patients, respectively); the rate of combined therapies with various composition differed insignificantly. Reduction in BP < 140/90 mmHg was recorded at the end of the study in 29 (85.3%) patients treated with Monopril and in 27 (79.4%) – Fosicard (p=0.52). Both drugs showed a good safety profile.

Conclusion. Fosicard or its combination with hydrochlorothiazide is therapeutically equivalent to original drug (Monopril) or its combination with hydrochlorothiazide.

Key words: fosinopril, therapeutic equivalence, cost-effectiveness.

Rational Pharmacother. Card. 2011;7(4):431-436

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

Сведения об авторах:

Кутишенко Наталья Петровна — д.м.н., руководитель лаборатории отдела профилактической фармакотерапии ГНИЦ ПМ

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

Кобалава Жанна Давидовна — д.м.н., профессор кафедры пропедевтики внутренних болезней РУДН.

Шаварова Елена Курбановна — к.м.н., доцент той же кафедры

Артериальная гипертензия (АГ) — один из самых распространенных модифицируемых факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний. В странах Европы распространенность АГ в настоящее время составляет около 44% [1]. Учитывая рост данного показателя, а также все возрастающую стоимость лечения АГ, все большую актуальность приобретают исследования по изучению факторов или причин, влияющих на выбор того или иного метода лечения, а также возможности пе-

ревода пациента на более дешевые и экономически выгодные варианты терапии: замена препарата внутри одного класса или между классами, замена оригинального препарата на воспроизведенный и т.д. Крупных клинических исследований по изучению влияния на прогноз взаимозаменяемости антигипертензивных препаратов по вполне понятным причинам не проводилось и вряд ли такие исследования когда-либо будут проведены, поэтому информация о терапевтической эквивалентности и экономической эффективности таких замен достаточно ограничена. Сомнения в том, что применение воспроизведенных препаратов не всегда приносит ожидаемую экономическую выгоду, появились достаточно давно, фактически с того момента, когда эти препараты стали широко использоваться в клинической практике. Так, Duh M.S. et al. попытались рассчитать экономическую выгоду от перевода пациентов с оригинального противоэпилептического препарата на воспроизведенный, осуществленного в США в рамках государственного проекта. В результате данный проект позволил сохранить гораздо меньше материальных ресурсов, чем предполагалось заранее [2]. Проанализировав все обстоятельства, авторы пришли к выводу, что «провал» данной программы был связан с необходимостью повышения у ряда пациентов дозы препарата, а также дополнительным назначением других противоэпилептических препаратов для контроля стабильного состояния пациента. В Швеции перевод пациентов на ряд воспроизведенных препаратов вызвал заметный рост сообщений о нежелательных явлениях [3].

Большинство российских специалистов, признавая изложенные выше факты, делают вывод о необходимости проведения прямых сравнительных ис-

следований по изучению терапевтической эквивалентности с теми воспроизведенными препаратами (дженериками), которые уже зарегистрированы и чаще всего назначаются в клинике. Отделом профилактической фармакологии ФГУ ГНИЦ ПМ предпринята попытка создания реестра клинических контролируемых рандомизированных исследований, выполненных с дженериками в России [4]. Одним из исследований этого регистра было исследование, посвященное изучению взаимозаменяемости оригинального и воспроизведенного фозиноприла.

Цель исследования — изучение терапевтической эквивалентности оригинального и воспроизведенного препаратов фозиноприла у больных АГ 1-2 степени.

Материал и методы

Открытое перекрестное рандомизированное исследование по сравнительному изучению эффективности и переносимости двух препаратов фозиноприла: оригинального препарата Моноприл (фозиноприл производства компании Bristol-Myers Squibb) и воспроизведенного препарата Фозикард (фозиноприл производства компании Actavis). Ранее проведенное исследование биоэквивалентности Фозикарда продемонстрировало полное соответствие оригинальному препарату по всем фармакокинетическим параметрам (рис. 1). Исследование терапевтической эквивалентности проводилось в двух центрах: ФГУ ГНИЦ ПМ и Российском Университете Дружбы Народов в 2007 году. Для исследования были отобраны 36 пациентов с АГ 1-2 ст. в возрасте 41-82 года и длительностью заболевания от 3 до 22 лет. Каждый больной должен был пройти два курса лечения фозино-

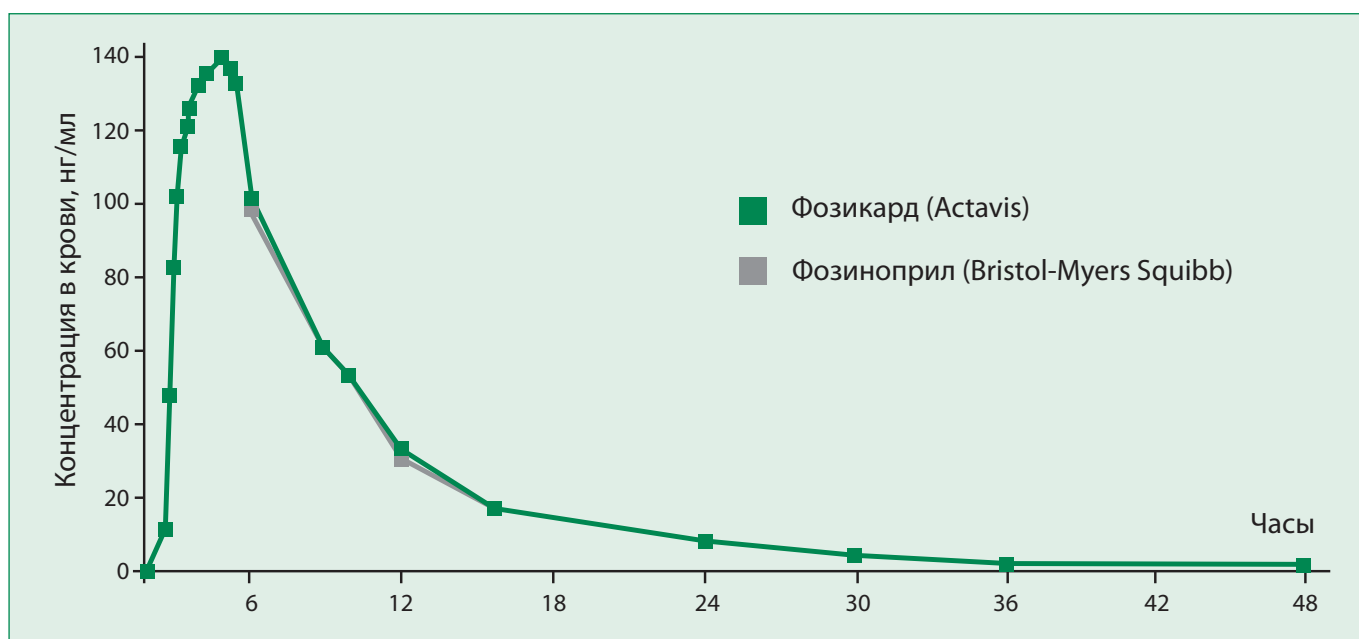


Рис. 1. Сравнение биоэквивалентности оригинального фозиноприла (Моноприл) и воспроизведенного (Фозикарда)

прилом: препаратом Фозикард и препаратом Моноприл, последовательность назначения курсов определялась путем рандомизации. Каждому курсу предшествовал контрольный период продолжительностью 10-14 дней, в течение которого больные не принимали никаких антигипертензивных препаратов. Длительность лечения каждым препаратом составляла 6 нед, препараты назначались 1 раз/день (утром). Начальная доза фозиноприла составляла 10 мг/сут, измерение АД и ЧСС проводили в конце контрольного периода, а также через 2, 4 и 6 нед терапии. При недостаточном антигипертензивном эффекте пациента переводили на комбинированную терапию — добавление гидрохлортиазид (Гипотиазид) 12,5 мг/сут. Если на очередном визите желаемый антигипертензивный эффект не достигался, то дозу фозиноприла в составе комбинированной терапии увеличивали до 20 мг/сут. Учет и регистрацию нежелательных побочных эффектов и явлений осуществляли во время каждого визита. Полностью курс лечения Моноприлом и Фозикардом завершили 34 человека, 2 пациента выбыли по причине личных обстоятельств. Проведение исследования было одобрено этическим комитетом ФГУ ГНИЦ ПМ, каждый пациент подписывал форму информированного согласия на участие в исследовании.

Антигипертензивный эффект препаратов оценивали по результатам измерения АД (изменение от базового уровня при окончании 6-недельного курса терапии). Препарат считали эффективным, если регистрировалось снижение АД ниже уровня 140/90 мм рт.ст. Отдельно оценивался эффект препарата по снижению диастолического АД (ДАД) на 10 мм рт.ст. и более и/или систолического АД (САД) на 20 мм рт.ст. и более.

Для сравнения показателей эффективности были разработаны и приняты следующие критерии: неполное соответствие — при наличии статистически достоверных различий между лекарственными препаратами по любому из выбранных критериев эффективности (достижение целевых значений изучаемого показателя эффективности, необходимость титрования дозы препарата и/или перевода на комбинированную терапию и т.д.); почти полное соответствие — достоверных различий нет, но имеются различия ($\geq 10\%$) по частоте титрования дозы и/или перевода на комбинированную терапию; полное соответствие — существенных отличий между препаратами нет, различия в частоте титрования дозы и/или перевода на комбинированную терапию не превышают 10%.

Для сравнительной оценки показателей безопасности были разработаны следующие градации: неполное соответствие — статистически достоверные различия в частоте возникновения нежелательных явлений или регистрация даже 1 серьезного нежелательного явления,

имеющего доказанную связь с приемом препарата; почти полное соответствие — достоверных различий нет, но имеются различия ($\geq 10\%$) в частоте регистрации нежелательных явлений или случаи прекращения приема изучаемого лекарственного препарата в связи с развитием нежелательного явления; полное соответствие — отличия между препаратами по частоте регистрации нежелательных явлений не превышают 10%.

Оценку и анализ данных проводили с помощью пакета прикладных программ STATISTICA 6.0. Использовали как стандартные методы описательной статистики (вычисление средних, стандартных отклонений, стандартных ошибок, ранговых статистик и т.д.), так и известные критерии значимости для параметрического и непараметрического распределения признаков (t-критерий Стьюдента, Вилкоксона, Манна-Уитни и т.д.).

Результаты исследования

В исследование были включены 9 мужчин (25%) и 27 женщин (75%) в возрасте от 41 до 82 лет, медиана и интерквартильный размах — 55,5 лет (от 51,5 до 66,0). Длительность заболевания АГ колебалась от 1 года до 49 лет, медиана и интерквартильный размах составили 6,0 лет (от 3 до 22 лет). До включения в исследование большинство пациентов ($n=23$ — 63%) антигипертензивную терапию не получали, 5 пациентов (14%) лечились нерегулярно, 2 пациента (6%) получали терапию в неадекватных дозах, регулярную адекватную антигипертензивную терапию получали всего 6 пациентов (17%) как в виде монотерапии, так и в виде комбинированной терапии.

Группы больных, случайным образом распределенных в соответствии с определенной последовательностью назначения препаратов, были сопоставимы по основным клиническим показателям (табл. 1).

Через 2 нед терапии в обеих группах отмечалось статистически значимое по сравнению с исходными данными снижение как САД ($p<0,0001$), так и ДАД ($p<0,0001$). Через 4 и 6 нед в обеих группах отмечалось дальнейшее усиление антигипертензивного эффекта терапии, имеющее статистически значимый характер для показателей САД при приеме Фозикарда через 4 нед ($p=0,04$), а при приеме Моноприла — через 6 нед ($p=0,01$). Основные данные по динамике АД и ЧСС на фоне лечения обоими препаратами представлены в табл. 2.

Оригинальный и воспроизведенный препараты фозиноприла оказывали сопоставимый антигипертензивный эффект, при этом различия между препаратами по их влиянию на показатели САД, ДАД и ЧСС на всех этапах лечения не носили статистически значимого характера. Кроме того, на фоне приема обоих препаратов снижение АД не сопровождалось клинически значимыми изменениями со стороны ЧСС.

Таблица 1. Результаты рандомизации: сравнительная характеристика больных, начавших исследование с Моноприла и Фозикарда (медиана и интерквартильный размах)

	Моноприл (n=17)	Фозикард (n=19)	p
Пол (м/ж), %	2/15 (12/88)	7/12 (37/63)	
Возраст, лет	56,0 (53,0 – 66,0)	54,0 (50,0 – 63,0)	1,0
Рост, см	162,0 (159,0 – 168,0)	165,0 (160,0 – 170,0)	0,32
Вес, кг	80,2 (76,0 – 87,0)	83,6 (75,0 – 90,0)	1,0
ИМТ, кг/м ²	30,1 (26,6 – 33,3)	27,8 (26,9 – 33,5)	0,32
Давность АГ, лет	14,0 (5,0 – 25,0)	5,0 (3,0 – 7,0)	0,32
САД, мм рт.ст.	146,0 (141,3 – 150,7)	151,0 (146,0 – 156,3)	0,1
ДАД, мм рт.ст.	91,3 (84,7 – 94,7)	92,0 (87,3 – 96,0)	1,0
ЧСС, мин ⁻¹	70,0 (64,0 – 75,0)	70,0 (64,0 – 80,0)	0,54

Таблица 2. Показатели АД и ЧСС на фоне терапии Моноприлом и Фозикардом (M±s)

Этапы терапии	АД	Моноприл (n=34)	Фозикард (n=34)	p
Исходно	САД	147,4 ± 8,0	149,9 ± 8,1	0,3
	ДАД	92,1 ± 5,0	92,6 ± 4,6	0,4
	ЧСС	71,4 ± 8,1	73,6 ± 9,48	0,2
2 недели	САД	135,7 ± 8,6***	135,8 ± 10,3***	0,7
	ДАД	85,8 ± 7,3***	86,3 ± 6,9***	0,5
	ЧСС	71,3 ± 7,5	70,8 ± 8,8†	0,8
4 недели	САД	132,1 ± 11,7***	132,7 ± 9,2***†	0,7
	ДАД	83,2 ± 8,3***	84,4 ± 7,5***	0,4
	ЧСС	71,1 ± 8,6	71,7 ± 8,8	0,4
6 недель	САД	128,4 ± 7,7***†	131,1 ± 8,4***	0,1
	ДАД	81,3 ± 7,3***	83,6 ± 6,7***	0,07
	ЧСС	70,1 ± 7,6	71,0 ± 8,1	0,9

*** – p<0,001 по сравнению с исходными данными, † – p<0,05 по сравнению с данными предыдущего визита

На рис. 2 представлена в графическом виде динамика показателей САД и ДАД по отношению к исходным данным на различных этапах лечения каждым из препаратов.

Средние дозы фозиноприла для оригинального и воспроизведенного препаратов оказались почти одинаковыми и составили для Моноприла 11,8±3,9 мг/сут, а для Фозикарда – 13,2±4,7 мг/сут, значимых различий между назначаемыми дозами препаратов не было (p=0,13).

По данным индивидуального анализа отмечалась тенденция к более выраженному эффекту Моноприла по сравнению с Фозикардом, однако различия между препаратами не носили статистически значимого характера. Монотерапия Фозикардом и Моноприлом в дозе 10 мг/сут в данном исследовании была примерно одинаково эффективной (у 44% и 41% пациентов, соответственно), однако состав комбинированной терапии отличался: при лечении Моноприлом чаще использовалось сочетание 10 мг фозиноприла и 12,5 мг гидрохлортиазида (41%), а при проведении курса терапии Фозикардом чаще приходилось увеличивать дозу фозиноприла до 20 мг (32%), p=0,35.

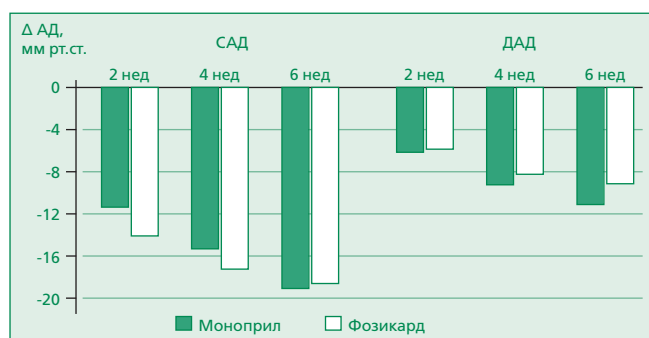


Рис. 2. Изменение САД, ДАД в различные сроки наблюдения

В конце исследования достижение «целевого» уровня АД (АД<140/90 мм рт.ст.) было зарегистрировано у 29 (85,3%) пациентов, получавших Моноприл, и у 27 (79,4%) пациентов, получавших Фозикард, различия между препаратами не были статистически значимыми (p=0,52). При анализе антигипертензивного эффекта препаратов по их влиянию на снижение САД на 20 мм рт.ст. и более оказалось, что Моноприл и Фозикард по своей эффективности не отличались друг от друга и данный эффект был отмечен у 47,1% пациентов в каждой

Таблица 3. Частота нежелательных явлений

Побочный эффект	Моноприл	Фозикард
Слабость	—	1
Кашель	1	—
Боль в спине (радикулит)	1	—
ОРЗ	—	1
Всего:	2	2

группе ($p=1,0$). Эффект Моноприла на снижение ДАД на 10 мм рт.ст. и более оказался более выраженным, чем у Фозикарда (55,9% и 47,1% пациентов, соответственно), однако различия между препаратами при данном анализе также не были статистически значимыми ($p=0,46$).

Во время исследования оба препарата показали хороший профиль безопасности: только у 4 пациентов были зарегистрированы нежелательные явления (см. табл. 3). Возможная связь нежелательного явления с приемом препарата была обнаружена только в 2 случаях, маловероятная — также в 2 случаях, во всех случаях нежелательные явления не были серьезными, не требовали коррекции или отмены терапии.

Обсуждение результатов

Вопросы взаимозаменяемости лекарственных препаратов, в том числе и воспроизведенных, остаются довольно сложными и далеко не решенными, хотя ясно одно — нельзя механически переносить данные исследований по эффективности и безопасности, полученные разработчиком оригинального препарата, на воспроизведенный препарат. В противном случае кажущиеся выгодные ценовые показатели могут обернуться дополнительными расходами как для государства, так и для пациента (например, недостаточно эффективное лечение, побочные эффекты, требующие дополнительных финансовых затрат и т.д.). В существующих в РФ условиях регистрации воспроизведенных препаратов, позволяющих проникать на рынок препаратам, не полностью соответствующим оригинальному как по эффективности, так и по безопасности, проведение сравнительных пострегистрационных клинических исследований представляется крайне желательным. Кроме того, результаты таких исследований смогут ответить на вопрос экономической эффективности такого вмешательства. Нарастание объема клинических исследований у нас в стране свидетельствует о насущной потребности отобрать для использования в медицинской практике по-настоящему полноценную замену оригинальному лекарственному средству [5]. Тем не менее, в настоящее время отсутствуют документы, определяющие порядок проведения и критерии оценки результатов таких исследований.

Анализ результатов проведенного исследования

показал, что данные в отношении оригинального препарата Моноприла полностью соответствуют многочисленным литературным данным об эффективности фозиноприла, назначаемого как в виде монотерапии, так и в комбинации с гидрохлортиазидом у больных с АГ, которая оценивалась методом стандартного измерения АД [6-8]. Все это позволяет считать данные, полученные в отношении Фозикарда и комбинации Фозикарда с гидрохлортиазидом, крайне убедительными. Современные концепции лечения АГ однозначно свидетельствуют, что наиболее перспективным путем повышения эффективности контроля АД являются комбинации двух и более антигипертензивных препаратов, при этом рациональность комбинации ингибитора ангиотензин-превращающего фермента (АПФ) и тиазидного диуретика сомнению не подвергается и является общепризнанной [9, 10]. В исследовании были также получены достаточно высокие показатели достижения «целевого» АД, при этом «целевой» уровень не был достигнут при лечении обоими изучаемыми препаратами практически у одних и тех же пациентов. Возможно, эти пациенты имели или более выраженную степень, или более тяжелое течение АГ, скорее всего, они нуждались в более мощном лечении и назначении трех- и даже четырехкомпонентной схемы терапии. Следует отметить хорошую переносимость лечения, о чем свидетельствовала низкая частота всех нежелательных явлений, зарегистрированных при приеме оригинального и воспроизведенного препаратов. Известно, что хорошая переносимость фозиноприла была отмечена и в других ранее выполненных исследованиях [11, 12].

Данное исследование было проведено в строгом соответствии с протоколом с использованием перекрестного метода, позволяющего оценить эффективность и переносимость оригинального и воспроизведенного препарата на одной и той же группе пациентов, когда ответ пациентов на вмешательство (терапию) может сильно варьировать из-за их индивидуальных особенностей.

Известно, что при проведении клинических исследований с целью подтверждения эквивалентности различных терапевтических схем установить истинную равноценность тех или иных видов лечения бывает весьма сложно, поскольку для доказательства этого предполагается взять очень большую выборку пациентов. Минимум, что можно сделать, — показать сходство терапевтических режимов в рамках заранее установленных границ. Для этого заранее были определены критерии эффективности, а также допустимый уровень различия стандартной и тестируемой схем лечения, который был вполне приемлемым с практической точки зрения и позволял считать оба вида терапии взаимозаменяемыми. В соответствии с принятыми критериями ре-

зультаты исследования свидетельствуют о практически полном соответствии Моноприла и Фозикарда по эффективности и полному соответствию по безопасности, что позволяет сделать вывод о терапевтической эквивалентности Фозикарда оригинальному препарату.

Очень важно, что оценку терапевтической эквивалентности своим препаратам стремятся дать, в первую очередь, фармацевтические компании, репутация которых в России и так достаточно высока. Препараты компании Актавис (комбинированные препараты фозиноприл 10 мг/гидрохлортиазид 12,5 мг и фозиноприл 20 мг/гидрохлортиазид 12,5 мг) уже прошли самую серьезную проверку качества и одобрены FDA для применения на территории США [13].

С другой стороны, привлечение внимания к экономическим аспектам оценки замены оригинальных препаратов на воспроизведенные помогает в поиске более адекватных способов снижения затрат в здравоохранении. К сожалению, в настоящее время четкие ре-

комендации, позволяющие оценить экономическую целесообразность приема того или иного препарата на основании проведения с ним небольших по своему объему сравнительных клинических исследований, до конца не разработаны [14]. Полученные данные о терапевтической эквивалентности вполне позволяют в дальнейшем для оценки экономической эффективности использования Фозикарда вместо оригинального препарата применить подход «минимизации затрат» путем вычисления абсолютной разницы затрат на используемые препараты.

Заключение

Таким образом, на сегодняшний день есть все основания утверждать, что Фозикард продемонстрировал практически полное соответствие по эффективности и полное соответствие по безопасности оригинальному препарату Моноприлу.

Литература

1. Wolf-Maier K., Cooper R.S., Benegas J.R. et al. Hypertension and blood pressure levels in 6 European countries, Canada, and the USA. *JAMA* 2003; 289: 2363-2369.
2. Duh M.S., Andermann F., Paradis P.E. et al. The economic consequences of generic substitution for antiepileptic drugs in 1 public payer setting: the case of lamotrigine. *Dis Manag* 2007; 10: 216-225.
3. Hellström J., Rudholm N. Side effects of generic competition? *Eur J Health Econ* 2004; 5: 203-208.
4. Registry of clinical controlled randomized study performed with generics in Russia. Available on: http://cardiodrug.ru/?page_id=572. Russian (Регистр клинических контролируемых рандомизированных исследований, выполненных с дженериками в России. Доступно на: http://cardiodrug.ru/?page_id=572).
5. Federal Law of 12.04.2010 № 61-FZ "On circulation of drugs". Russian (ФЗ РФ от 12.04.2010г. №61-ФЗ «Об обращении лекарственных средств»).
6. Fernandez M., Madero R., Gonzalez D. et al. Combined versus single effect of fosinopril and hydrochlorothiazide in hypertensive patients. *Hypertension*. 1994; 23(1 Suppl): 1207-1210.
7. Pool J.L., Cushman W.C., Saini R.K. et al. Use of factorial design and quadratic response surface models to evaluate the fosinopril and hydrochlorothiazide combination therapy in hypertension. *Am J Hypertens* 1997; 10(1): 117-123.
8. Guthrie R., Reggi D.R., Plesher M.M. et al. Efficacy and safety of fosinopril/hydrochlorothiazide combination on ambulatory blood pressure profiles in hypertension. *Fosinopril/Hydrochlorothiazide Investigators*. *Am J Hypertens* 1996; 9(4): 306-311.
9. Zanchetti A., Hansson L. The role of combination therapy in modern antihypertensive therapy. *J Cardiovasc pharmacol* 2000; 35: 1-3.
10. Mancia G., De Backer G., Dominiczak A. et al. 2007 ESH-ESC Practice guidelines for the management of arterial hypertension: ESH-ESC Task Force on the Management of Arterial Hypertension. *J Hypertens* 2007; 25(9): 1751-1762.
11. Wagstaff A.J., Davies R., McTavish D. Fosinopril. A reappraisal of its pharmacology and therapeutic efficacy in essential hypertension. *Drugs* 1996; 51(5): 777-91.
12. Karpov Yu.A. Fosinopril in the treatment of hypertension (FLAG): The Russian program is assessing the attainability of the target levels of blood pressure. *Russkiy meditsinskiy zhurnal* 2001; 10: 406-410. Russian (Карпов Ю.А. Фозиноприл при лечении артериальной гипертензии (ФЛАГ): российская программа оценки практической достижимости целевых уровней артериального давления. РМЖ 2001; 10: 406-410).
13. Orange Book: Approved Drug Products with Therapeutic Equivalence Evaluations. Available on: http://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/ob/docs/obdetail.cfm?Appl_No=079025&TABLE1=OB_Rx.
14. Yagudina R.I., Kulikov A.Yu. Pharmacoeconomics: general information, research methods. *Novaya apteka* 2007; 9: 73-78. Russian (Ягудина Р.И., Куликов А.Ю. Фармакоэкономика: общие сведения, методы исследования. Новая аптека 2007; 9: 73-78).

Поступила 12.08.2011

Принята в печать 16.08.2011

Всегда
есть выход!



**Фозикард – фозиноприл №1 в России
по представленным дозировкам***

*<http://grls.rosminzdrav.ru/GRLS.aspx>

ООО «Актавис» | 127018, г. Москва, ул. Суцевский Вал, д. 18. | т. (495) 644 44 14 | www.actavis.ru
ф. (495) 644 44 24 | marketing@actavis.ru

 **actavis**
think smart medicine



В потоке
ЖИЗНИ

ПЛАГРИЛ®

КЛОПИДОГРЕЛА ГИДРОСУЛЬФАТ

- Безопасная профилактика инфаркта миокарда на каждый день

- Единственный генерический клопидогрел в России, который одобрен Комитетом по контролю над лекарственными средствами и продуктами питания США (FDA US)



ОСОБЕННОСТИ СОСУДИСТОГО РУСЛА У ПАЦИЕНТОВ С ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ СЕРДЦА И АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТОНИЕЙ. МЕСТО АНТИТРОМБОЦИТАРНОЙ ТЕРАПИИ

Л.А. Хаишева*, С.В. Шлык

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

Особенности сосудистого русла у пациентов с ишемической болезнью сердца и артериальной гипертонией. Место антитромбоцитарной терапии

Л.А. Хаишева*, С.В. Шлык

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

Цель. Изучить состояние сосудистой стенки на различных уровнях сосудистого русла у пациентов с артериальной гипертонией (АГ) и ишемической болезнью сердца (ИБС), возможности коррекции выявленных нарушений антитромбоцитарным препаратом клопидогрелом в дозе 75 мг/сут.

Материал и методы. В исследование включены 40 пациентов с АГ 1-2 степени и ИБС (стенокардия напряжения I-II ФК). Контрольная группа была составлена из 20 здоровых добровольцев. Скорость распространения пульсовой волны (СРПВ) изучали с помощью объемной сфигмографии. Микроциркуляторное русло (МЦР) исследовали ультразвуковым компьютеризированным доплерографом для исследования кровотока; активность фактора Виллебранда (ФВ) в центрифугированной плазме определяли методом прямого количественного фермент-связанного иммуносорбентного химического анализа.

Результаты. Пациенты с АГ и ИБС имеют нарушения всех звеньев сосудистого русла по сравнению с контрольной группой: функции эндотелия (повышенный ФВ), микроциркуляторные нарушения (отсутствие нарастания линейной скорости кровотока — 1,4% против 23,7%), а также повышение СРПВ по сосудам эластического типа ($13,27 \pm 0,53$ против $8,37 \pm 0,76$ м/с). Выявлена сильная положительная корреляция между длительностью АГ и средней линейной скоростью кровотока ($r=0,71$; $p<0,05$). Длительность заболевания находится в прямой связи с МЦР-нарушениями и СРПВ, также имеется корреляция между изменениями в МЦР и СРПВ по сосудам эластического типа. Выявлено повышение активности ФВ ($168,7 \pm 9,1$) у 28 (70%) пациентов основной группы. На фоне приема клопидогрела 27 (67,5%) пациентов имели прирост скорости кровотока после проведения пробы $>20\%$.

Заключение. Применение клопидогрела позволяет влиять на микроциркуляторные нарушения и снизить уровень ФВ.

Ключевые слова: артериальная гипертония, ишемическая болезнь сердца, фактор Виллебранда, скорость распространения пульсовой волны, микроциркуляторное русло.

РФК 2011;7(4):437–441

Vascular bed peculiar properties in patients with ischemic heart disease and arterial hypertension. Role of antiplatelet therapy

L.A. Haisheva*, S.V. Shlyk

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

Aim. To study state of vascular wall within different levels of vascular bed in patients with arterial hypertension (HT) and ischemic heart disease (IHD), and the possibility of the correction of revealed disorders with antiplatelet agent — clopidogrel 75 mg/day.

Material and methods. 40 patients with HT of 1-2 degree and IHD (stable angina of I-II functional class) were included into the study. 20 healthy volunteers were included into the control group. Pulse wave velocity (PWV) was evaluated by volumetric sphygmography. Microvasculature (MC) was evaluated by computerized ultrasound Doppler velocimetry. Plasma activity of von Willebrand factor (vWF) was evaluated by direct quantitative enzyme-linked immunosorbent chemical analysis.

Results. Patients with HT and IHD have abnormalities of all levels of the vascular bed compared with subjects of control group: endothelial function (increased vWF), MC disorders (lack of the linear flow velocity augmentation 1.4% vs 23.7%), as well as increase in PWV in elastic type vessels (13.27 ± 0.53 vs 8.37 ± 0.76 m/s). Strong positive correlation ($r=0.71$; $p<0.05$) between HT duration and average linear velocity of blood flow was detected. Disease duration had direct correlation with MC disorders and PWV. There is correlation between MC changes and PWV in elastic vessels. Increase in vWF (168.7 ± 9.1) was detected in 28 (70%) patients of the main group. Blood flow velocity augmentation $>20\%$ during the test was observed in 27 (67.5%) patients treated with clopidogrel.

Conclusion. Clopidogrel has effects on MC disorders and significantly reduces the vWF activity level.

Key words: arterial hypertension, ischemic heart disease, von Willebrand factor, pulse wave velocity, microvasculature.

Rational Pharmacother. Card. 2011;7(4):437–441

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

Несмотря на значительный прогресс клинической медицины, сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ) по-прежнему доминируют в структуре заболеваемости и смертности в развитых странах [1]. В 1991 г. Dzau и Braunwald предложили концепцию сердечно-сосудистого континуума, представляющего собой цепь последовательных событий, приводящих в финале к развитию застойной сердечной недостаточности и смерти больного. Одним из пусковых звеньев этого «фатального каскада» являются артериальная гипертония (АГ) и нарушенная функция эндотелия [2].

Еще А.Л. Мясниковым в 60-х гг. прошлого века было доказано, что ишемическая болезнь сердца (ИБС) и АГ имеют «общие корни», общие патогенетические механизмы развития. По данным российского исследования

ПРЕМЬЕР, встречаемость сочетания АГ и ИБС среди амбулаторных больных с ССЗ достигает 67% [3]. Т.е. 2/3 «сердечников» имеют сочетание АГ и ИБС. Тесная взаимосвязь АГ и ИБС подтверждается данными международных регистров. По данным регистра REACH, повышенное давление у больных с ИБС встречается даже чаще, чем нарушения липидного обмена [4,5]. Таким образом, современная концепция снижения сердечно-сосудистой смертности должна быть нацелена на исследование главных патогенетических механизмов развития АГ и ИБС и комплексное воздействие на наиболее важные из них.

В настоящее время появились эпидемиологические и экспериментальные данные, констатирующие наличие протромботических изменений в системе гемостаза при АГ и ИБС, роль дисфункции эндотелия в формировании этих изменений и в настоящее время постоянно изучается [6]. Именно функция эндотелия, а также сама сосудистая стенка представляют сейчас несомненный интерес в генезе сердечно-сосудистой пато-

Хаишева Лариса Анатольевна — к.м.н., ассистент кафедры внутренних болезней № 4 РостГМУ

Шлык Сергей Владимирович — д.м.н., профессор той же кафедры

логии. Еще в 2007/2008 гг. в рекомендациях по диагностике и лечению АГ появилась новая графа в оценке поражения органов мишеней, а именно скорость распространения пульсовой волны (СРПВ) от сонной к бедренной артерии [7].

В связи с вышесказанным представляет интерес изучения более детальных механизмов нарушения сосудистой регуляции не только на уровне эластичности сосудистой стенки крупных артерий, но и на уровне микроциркуляторного русла и функции эндотелия.

Целью нашей работы явилось изучение сосудистой стенки на различных уровнях сосудистого русла у пациентов с АГ и ИБС, возможности коррекции выявленных нарушений антитромбоцитарным препаратом клопидогрелом.

Материал и методы

В нашем открытом нерандомизированном одноцентровом исследовании участвовали 40 пациентов с АГ 1-2 степени и ИБС (стенокардия напряжения I-II ФК). Диагноз АГ устанавливали в соответствии с классификацией ВОЗ/МОАГ (1999), ЕОК (2007).

В исследование не включали больных с симптоматическим гипертензиями, сахарным диабетом, нестабильной стенокардией, со стабильной стенокардией III-IV ФК по Канадской классификации, инфарктом миокарда, хронической сердечной недостаточностью III-IV ФК с фракцией выброса менее 40% по классификации Нью-йоркской ассоциации сердца, желудочковыми нарушениями ритма, фибрилляцией предсердий.

В контрольную группу вошли 20 условно здоровых добровольцев.

В диагностике поражения сосудов использовали величину СРПВ на участке между сонной и бедренной артериями.

Скорость распространения пульсовой волны изучали с помощью объемной сфигмографии. По данным Людвиг (Ludwig, 1936), существуют следующие возрастные нормы СРПВ:

- по сосудам эластического типа (Сэ м/с): 14-30 лет — 5,7; 31-50 лет — 6,6; 51-70 лет — 8,5; >71 — 9,8;
- по сосудам мышечного типа (См м/с): 14-20 лет — 6,1; 21-30 лет — 6,8; 31-40 лет — 7,1; 41-50 лет — 7,4; >51 — 9,3.

Исследование проводили на компьютерном комплексе для исследования электрической и механической деятельности сердечно-сосудистой системы «Поли-Спектр» (ООО «Нейро-Софт» г. Иваново). СРПВ оценивали по следующим параметрам: СПВ — по артериям мышечного типа (См) [м/с]; СПВ — по артериям эластического типа (Сэ) [м/с]. Результаты считались объективными при коэффициенте репрезентативности не менее 0,890 и коэффициенте повторяемости 0,935 [8].

Микроциркуляторное русло (МЦР) изучали с по-

мощью доплерографа ультразвукового компьютеризированного для исследования кровотока (Минимакс-доплер-К, ООО СП «Минимакс», г. Санкт-Петербург). Оценивали: V_{am} — среднюю линейную скорость кровотока (ЛСК) по кривой средней скорости; Q_{as} — систолическую объемную скорость по кривой средней скорости (показатель тканевой перфузии). По данным ультразвуковой высокочастотной доплерографии (датчик 25 МГц), скорость кровотока в коже здоровых людей различных областей колеблется от 2,3 до 4,9 мм/с [9].

Для оценки NO-зависимой вазодилатации использовали окклюзионную (манжеточную) пробу. Реактивная гиперемия при проведении данной пробы связана с увеличением образования в эндотелии оксида азота. Пробу проводили следующим образом: на плечо накладывали манжету манометра, в которой нагнетали давление до момента исчезновения спектра кровотока на мониторе аппарата (компрессия плечевой артерии). Компрессия проводилась в течение 3 мин, затем производилась быстрая декомпрессия сосуда.

Запись доплерограммы выполнялась на 30-й сек, 1-й мин после декомпрессии, в дальнейшем — каждую мин после проведения процедуры, в общей сложности десятикратно (4-я, 5-я мин и т.д.). Определялись объемная и линейная скорости кровотока. Реакцию оценивали следующим образом:

1. адекватная (повышение линейных скоростных показателей кровотока на 20% от исходного);
2. неадекватная;
 - a. недостаточная;
 - b. гиперреактивная;
3. парадоксальная (вазоконстрикция) [10].

Активность фактора Виллебранда в центрифугированной плазме определяли методом прямого количественного фермент-связанного иммуносорбентного химического анализа (Axis-Shield Diagnostic Limited, United Kingdom). Результат автоматически рассчитывался прибором относительно калибровочной кривой. Нормальная область значений фактора Виллебранда в 95% случаев определялась в пределах 50-150%.

До начала исследования пациенты получали следующую терапию: ингибиторы АПФ, антагонисты кальция, бета-адреноблокаторы, статины, ацетилсалициловую кислоту (АСК) в дозе 75-100 мг/сут. При включении в исследование АСК заменяли на клопидогрел (Плагрил, Dr.Reddy's) в дозе 75 мг/сут. Через 30 дн все исследования были повторены.

Статистическая обработка данных проведена с использованием программы статистического анализа Statistica 6.0 (Statsoft, США). Результаты представлены в виде средних величин и ошибки средних величин ($M \pm m$). За статистически значимые принимались отличия при $p < 0,05$. Достоверность динамики изучаемых количественных показателей оценивали по t -критерию

Стьюдента для парных измерений, а достоверность различий частотных показателей — по критерию Фишера. Связь между ранговыми показателями до и после лечения вычисляли на основе таблиц сопряженности, а достоверность указанной связи рассчитывали с помощью критерия Пирсона χ^2 .

Результаты исследования

Все включенные в исследование пациенты были старше 50 лет, из них 24 женщины (60% обследованных) и 16 мужчин (40% обследованных): ни одна из женщин не находилась в периоде пре- и менопаузы, все пациентки пребывали в состоянии постменопаузы, в связи с этим гендерные особенности в нашем исследовании не учитывались и не определялись.

Средняя длительность АГ у пациентов основной группы составила $8,7 \pm 3,2$ года, средняя длительность ИБС — $3,2 \pm 2,4$ года.

Исходная характеристика пациентов представлена в табл. 1. Необходимо отметить, что группы были сопоставимы между собой по полу и возрасту. Несмотря на то, что пациенты получали медикаментозную терапию, средние цифры систолического и диастолического артериального давления достоверно отличались между первой и второй группами.

Группы изначально достоверно различались между собой по средней ЛСК, данный показатель был достоверно выше у пациентов, страдающих АГ и ИБС. Нами выявлена сильная положительная корреляция между длительностью АГ и Vam ($r=0,71$; $p<0,05$).

Резервные возможности микроциркуляторного русла характеризует прирост ЛСК после проведения постокклюзионной пробы, данный прирост должен составить не менее 20% от исходных величин. Как видно из табл. 1, во 2 группе отмечен нормальный прирост данного показателя, а в 1 группе, наоборот, отмечалось достоверное снижение данного показателя.

Увеличение объемной скорости кровотока происходило уже на первой мин пробы, а максимальный ответ наблюдался в обеих группах на 3-й мин. Именно это увеличение является амплитудой реакции, затем в норме должно наблюдаться снижение Qas к 5-7-й мин, достоверно не отличающееся от исходного уровня. Это и произошло среди пациентов 1-й группы, а у больных, имеющих длительный стаж АГ, достижения фоновых значений объемной скорости кровотока не наблюдалось и превышало 10-15%.

В результате исследования СРПВ отмечено, что у пациентов 1 группы имеются нарушения СРПВ по сосудам эластического типа в виде повышения данного показателя, указывающего на увеличение жесткости сосудистой стенки. В целом по группе СРПВ по Сэ составила $13,27 \pm 0,53$ м/с и была достоверно выше таковой в контрольной группе. При проведении корреляцион-

ного анализа выявлена достоверная связь слабой силы между СРПВ в сосудах эластического типа и средней ЛСК= $0,31$, связь средней силы между длительностью АГ и СРПВ в сосудах эластического типа= $0,53$ ($p<0,05$).

Фактор Виллебранда, рассматриваемый как маркер эндотелиальной дисфункции, был повышен у 28 (70%) обследованных пациентов 1 группы и составил в среднем по группе $168,7 \pm 9,1$ %.

Спустя 30 дн от начала лечения были проведены повторные исследования, характеризующие изменения сосудистой системы организма, результаты представлены в табл. 2. Как видно из таблицы, уровень САД и ДАД имеет тенденцию к снижению, что, вероятно, обусловлено комплаентностью пациентов к исследованию и более четкому выполнению ими рекомендаций врача.

При изучении показателей микроциркуляторного русла средняя ЛСК и объемная скорость кровотока были сопоставимы до и в конце терапии Плагилом. После проведения окклюзионной пробы нами получено достоверное увеличение средней ЛСК и достоверное повышение объемной скорости кровотока по сравнению с данными показателями до лечения. 27 (67,5%) пациентов имели прирост скорости кровотока, после проведения пробы более 20%.

Обсуждение результатов

Исходное различие между исследуемыми группами по средней ЛСК, вероятно, можно объяснить уже произошедшими изменениями в сосудистой стенке, которые привели к увеличению жесткости сосуда, а сле-

Таблица 1. Исходная характеристика пациентов исследуемых групп

Параметр	1 группа (n=40)	2 группа (n=20)
Возраст, годы	$66,1 \pm 5,8$	$63,4 \pm 7,8$
САД мм рт.ст.	$147,4 \pm 7,11^*$	$126,13 \pm 6,24$
ДАД мм рт.ст.	$96,51 \pm 3,82^*$	$79,47 \pm 4,32$
Средняя линейная скорость кровотока		
Vam, см/с	$3,43 \pm 0,03$	$2,23 \pm 0,04^*$
Vam, см/с, 3-я мин	$3,38 \pm 0,02$	$2,92 \pm 0,02^{*†}$
Систолическая объемная скорость		
Qas, мл/с/см ³ , исходно	$0,26 \pm 0,011$	$0,29 \pm 0,009$
Qas, мл/с/см ³ 1-я мин	$0,25 \pm 0,009$	$0,24 \pm 0,011$
Qas, мл/с/см ³ 3-я мин	$0,48 \pm 0,011^{*†}$	$0,36 \pm 0,010^†$
Qas, мл/с/см ³ 5-я мин	$0,34 \pm 0,012^†$	$0,28 \pm 0,010$
СРПВ Сэ, м/с	$13,27 \pm 0,53^*$	$8,37 \pm 0,76^*$
Фактор Виллебранда, %	$168,7 \pm 9,1$	$134,4 \pm 6,7$

* $p<0,05$ — достоверность различий между значениями соответствующих показателей между группами; † $p<0,05$ — достоверность различий между значениями соответствующих показателей в одной группе в разное время после проведения пробы

Таблица 2. Характеристика пациентов с АГ и ИБС до и после 30-дневного лечения клопидогрелом

Показатель	1 группа исходно (прием АСК; n=40)	1 группа через 30 дней приема клопидогрела (n=40)
САД мм рт.ст.	147,4±7,11	142,5±5,78
ДАД мм рт.ст.	96,51±3,82	92,67±4,91
Средняя линейная скорость кровотока		
V _{am} , см/с	3,43±0,03	3,29±0,04
V _{am} , см/с, 3-я мин	3,38±0,02	4,18±0,02*†
Систолическая объемная скорость		
Q _{as} , мл/с/см ³ , исходно	0,26±0,011	0,27±0,01
Q _{as} , мл/с/см ³ 1-я мин	0,25±0,009	0,23±0,01
Q _{as} , мл/с/см ³ 3-я мин	0,48±0,011†	0,43±0,01*†
Q _{as} , мл/с/см ³ 5-я мин	0,34±0,012	0,31±0,010*
СРПВ Сэ, м/с	13,27±0,53	12,14±0,47
Фактор Виллебранда, %	168,7±9,1	149,2±4,3*

* $p < 0,05$ — достоверность различий между значениями соответствующих показателей до и после терапии клопидогрелом; † $p < 0,05$ — достоверность различий между значениями соответствующих показателей в одной группе в разное время после проведения пробы

довательно, и средней ЛСК, однако данная гипотеза требует дальнейшего изучения на большем количестве исследований.

Усиление дилататорного ответа МЦР после проведения постокклюзионной пробы обусловлено нарушением механизмов эндотелиальной функции, а точнее эндотелий-зависимой вазодилатации.

Мы полагаем, что микроциркуляторное русло является своеобразным интегратором регуляторных процессов, происходящих в сосудах различного калибра. Колебания кровотока в микроциркуляторном русле отражают процессы, которые регулируют скорость кровотока в сосудах всех калибров.

Повышенная скорость распространения пульсовой волны (СРПВ) — маркер повреждения сосудистой стенки у больных с АГ [7].

Изменение жесткости сосудистой стенки — это уже перестройка стенки сосуда вследствие длительного поддержания активного мышечного тонуса; начальным же механизмом, запускающим данный патологический процесс, является дисфункция эндотелия [11].

Дисфункция эндотелия, являясь начальным звеном прогрессирования сердечно-сосудистого континуума, приводит к дисбалансу между продукцией вазоконстрикторов и вазодилататоров, ангиопротекторов и протромботических факторов, пролиферативных и антипролиферативных факторов и в конечном итоге способствует структурной перестройке сосудистой стенки и повышению сосудистой жесткости, проявляющейся повышенной СРПВ.

В основе патогенеза атеротромбоза ведущую роль

играют тромбоцитарно-сосудистые факторы (фибриноген и фактор Виллебранда), при участии которых и развиваются сосудистые катастрофы.

В процессах гемостаза фактор Виллебранда выполняет две основные функции: участвует в процессах адгезии и агрегации тромбоцитов, а также в плазматическом свертывании крови. В первом случае фактор Виллебранда исполняет роль адгезивного белка, с участием которого тромбоциты прикрепляются к субэндотелиальному коллагену при повреждении клеток эндотелия. Со стороны тромбоцитов в этом процессе задействованы гликопротеины Ib и IIb/IIIa. Роль гликопротеина IIb/IIIa значительно возрастает в присутствии фибриногена, что приводит к усилению процессов агрегации тромбоцитов [12].

Известно, что повышенный уровень фактора Виллебранда является предиктором высокого риска развития тромбозов [13]. Основной причиной острых эпизодов сердечно-сосудистых катастроф является тромбообразование, которое также способствует и постепенному прогрессированию клинических проявлений атеротромбоза за счет роста атеросклеротической бляшки [14, 15]. После получения доказательств эффективности клопидогрела, сравнимой с аспиринотерапией, стало очевидным, что получен второй антиагрегант, но с принципиально иным механизмом действия. Механизм действия клопидогрела характеризуется рецепторной специфичностью: обнаружено, что в терапевтических дозах (75 мг и выше) клопидогрел селективно и необратимо ингибирует агрегацию тромбоцитов, вызванную АДФ. Установлено, что назначение его также ингибирует вызванное АДФ связывание фибриногена за счет ослабления активации рецепторного комплекса GP IIb/IIIa [16, 17].

Необходимо отметить, что все исследования до начала терапии клопидогрелом проводились на фоне приема АСК. Через 4 нед терапии применения благодаря своему воздействию на тромбоцитарный и плазматический компоненты гемостаза Плагрил способствовал достоверному снижению концентрации фактора Виллебранда в сыворотке крови пациентов и, скорее всего, его назначение могло привести к нормализации функции эндотелия.

Через 14 нед не произошло никаких изменений со СРПВ, но это и не трудно было предвидеть, так как данный показатель отражает далеко зашедшие изменения в сосудистой стенке. Длительно существовавшая дисфункция эндотелия — физиологически нерентабельный процесс, который в конечном итоге приводит к сосудистому ремоделированию, повреждению структуры сосуда. Стимуляция факторов роста способствует увеличению массы гладкомышечных клеток, а это в конечном итоге ведет к изменению внеклеточного матрикса, уменьшает податливость и эластичность сосудистой стенки [18, 19].

Согласно Российским и Европейским рекомендациям по анти тромботической терапии у больных со стабильными проявлениями атеротромбоза, основные ситуации, при которых необходимо назначение клопидогрела, следующие:

- Больные стабильной стенокардией — клопидогрел в суточной дозе 75 мг может быть альтернативой аспирину при аллергии к нему или непереносимости.
- У пациентов с острым коронарным синдромом (ОКС) без подъема ST на ЭКГ — клопидогрел в дозе 75 мг должен применяться 12 мес при добавлении к аспирину.
- У пациентов с ОКС с подъемом ST на ЭКГ — независимо от того, проводилась тромболитическая терапия или нет, клопидогрел должен применяться до 1 года.
- Больные, перенесшие ЧКВ при постановке стента без покрытия, — аспирин (75-100мг)+клопидогрел (75 мг) — 12 мес; при установке стента с лекарственным покрытием такая схема должна быть применима как минимум 12 мес. При отсутствии кровотечений двойная анти тромботическая терапия может быть продолжена, однако ее продолжительность до конца не определена [14].

Как показывает наше исследование, сосудистые эффекты клопидогрела превосходят эффекты АСК. К сожалению, в нашей стране наблюдается крайне низкое назначение препаратов данной группы. По данным компании Фармэксперт, в 2010 г. розничные цены на дженерики клопидогрела не опускались ниже 800-900

руб. за упаковку, т.е. за 1 мес лечения. Получается, что вопрос внедрения национальных рекомендаций в широкую клиническую практику и судьба тысяч больных зависит от доступности лечения, от появления качественных дженериков клопидогрела, стоимость которых позволит пациентам и практическому здравоохранению следовать рекомендациям специалистов.

Таким образом, критериями выбора дженериков клопидогрела становятся высокое качество, подтвержденное клинической практикой, и цена, доступная большинству пациентов. Одним из препаратов, отвечающих этим требованиям, является Плагрил (компания «Доктор Реддис»). Необходимо отметить, что Плагрил зарегистрирован в США и Великобритании и является лидером назначений клопидогрела в последней. С недавнего времени Плагрил появился и в РФ.

Заключение

Пациенты с АГ и ИБС имеют нарушения всех звеньев сосудистого русла: функции эндотелия (повышенный фактор Виллебранда), микроциркуляторные нарушения, а также повышение СРПВ по сосудам эластического типа. Длительность заболевания находится в прямой связи с микроциркуляторными нарушениями и СРПВ, между изменениями в МЦР и СРПВ по сосудам эластического типа имеются корреляции, которые указывают на общность процессов. Применение Плагрила по сравнению с АСК позволяет влиять на микроциркуляторные нарушения и достоверно снизить уровень фактора Виллебранда.

Литература

1. Information and statistics collection. The results of the first phase of monitoring the epidemiology of hypertension in the Russian Federation (2003-2004) conducted within the federal target program "Prevention and treatment of hypertension in the Russian Federation". Moscow; 2005. Russian (Информационно-статистический сборник. Результаты первого этапа мониторинга эпидемиологической ситуации по артериальной гипертензии в Российской Федерации (2003-2004 гг.) проведенного в рамках федеральной целевой программы «Профилактика и лечение артериальной гипертензии в Российской Федерации». М.; 2005).
2. D'Zau V., Braunwald E. Resolved and unresolved issues in the prevention and treatment of coronary artery disease: a workshop consensus statement. Am Heart J 1991; 121(4 Pt 1):1244-1263
3. Shal'nova S.A., Deev A.D., Karpov Yu.A. Arterial hypertension and coronary heart disease in real practice of a cardiologist. Kardiologiya 2006;5(2):73-80. Russian (Шальнова С.А., Деев А.Д., Карпов Ю.А. Артериальная гипертензия и ишемическая болезнь сердца в реальной практике врача-кардиолога. Кардиология 2006;5(2):73-80).
4. Steg PG, Bhatt D.L., Wilson PW, et al. REACH Registry Investigators. One-year cardiovascular event rates in outpatients with atherothrombosis. JAMA 2007;297(11):1197-206.
5. Krempf M., Parhofer KG, Steg PG, et al. Cardiovascular Event Rates in Diabetic and Nondiabetic Individuals With and Without Established Atherothrombosis (From the Reduction of Atherothrombosis for Continued Health [REACH] Registry). Amer J Cardiol 2010; 105(5): 667-671
6. Celermajer D.S. Endothelial dysfunction: does it matter? Is it reversible? J Am Coll Cardiol 1997; 30 (3): 325-33.
7. National guidelines for diagnosis and treatment of hypertension. The Experts Committee of RMSAH and RSSC. Kardiologiya 2008; 7(6) prilozhenie 2:1-32. Russian (Национальные рекомендации по диагностике и лечению артериальной гипертензии. Комитет экспертов РМОАГ и ВНОК. Кардиология 2008; 7(6) приложение 2:1-32).
8. Asmar R., Benetos A., Topouchian J. et al. Assessment of arterial distensibility by automatic pulse wave velocity measurement: validation and clinical application studies. Hypertension 1995;26(3):485-490.
9. Makolkina V.I., editor. Microcirculation in cardiology. Moscow: Vizart; 2004. Russian (Маколкин В.И., редактор. Микроциркуляция в кардиологии. М.: Визарт; 2004).
10. Petriev N.N., Smirnov A.V., Panina I.Ju., et al. Features a form of vasomotor endothelial dysfunction in hypertension in patients with chronic kidney disease. Regional'noe krovoobrazhenie i mikrotsirkuljacija 2007;1:120-123. Russian (Петриев Н.Н., Смирнов А.В., Панина И.Ю., и др. Особенности вазомоторной формы эндотелиальной дисфункции при артериальной гипертензии у больных хронической болезнью почек. Региональное кровообращение и микроциркуляция 2007;1:120-123).

11. Oleinikov V.E., Matrosova I.B. Clinical study of arterial rigidity. Part II. Remodeling of vessels in arterial hypertension and metabolic syndrome. Possibilities of correction with drugs. Kardiologiya. 2009;49(12):51-7. Russian (Олейников В.Э., Матросова И.Б. Клиническое исследование артериальной ригидности. Часть II. Ремоделирование сосудов при артериальной гипертензии и метаболическом синдроме. Возможности медикаментозной коррекции. Кардиология 2009;49(12):51-7).
12. Lee K.W., Lip G.Y., Tayabjee M. et al. Circulating endothelial cells, Willebrand von factor, interleukin-6, and prognosis in patients with acute coronary syndroms. Blood 2005; 105:526-532.
13. Funiak S., Kubisz P., Kventinsky J. et al. Von Willebrand factor and endothelial damage in essential hypertension. J Hum Hypertension 1995; 8: 705-707.
14. National guidelines for antithrombotic therapy in patients with stable manifestations of atherothrombosis. Kardiologiya 2009; 6 (suppl 6): 5-20. Russian (Анти тромботическая терапия у больных со стабильными проявлениями атеротромбоза. Российские рекомендации. Кардиология 2009;6 (Приложение 6): 5-20).
15. Gaisenk O.V. The role of modern antiplatelet therapy in prevention of atherothrombosis: the importance of clopidogrel and its generic drugs. Rational Pharmacother Card 2011; 7(1):89-93. Russian (Гайсенко О.В. Роль современной анти тромботической терапии в профилактике атеротромбоза: место клопидогрела и его дженерических препаратов. РФК 2011; 7(1): 89-93).
16. Jarvis B., Simpson K. Clopidogrel: a review of its use in the prevention of atherothrombosis. Drugs 2000;60:347-77.
17. Storey R.F. New developments in antiplatelet therapy. Eur Heart J Supplements 2008; 10: D30-D37.
18. Kochkina M.S., Zateishnikov D.A., Sidorenko B.A. Measurement of arterial stiffness and its clinical value. Kardiologiya 2005;45(1):63-71. Russian (Кочкина М.С., Затеишиков Д.А., Сидоренко Б.А. Измерение жесткости артерий и её клиническое значение. Кардиология 2005; 1: 63-71).
19. Panina I.Ju. The effect of statins on the reactivity of microcirculatory vessels at the chronic kidney disease. Regional'noe krovoobrazhenie i mikrotsirkuljacija 2006; 5(2): 37-41. Russian (Панина И.Ю. Влияние статинов на реактивность сосудов микроциркуляторного русла при хронической болезни почек. Региональное кровообращение и микроциркуляция 2006;5(2):37-41).

Поступила 24.07.2011
Принята в печать 16.08.2011

ОСОБЕННОСТИ ПОДБОРА ДОЗЫ ВАРФАРИНА У ПАЦИЕНТОВ С ФИБРИЛЛЯЦИЕЙ ПРЕДСЕРДИЙ В ЗАВИСИМОСТИ ОТ КЛИНИЧЕСКИХ ФАКТОРОВ

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

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

Особенности подбора дозы варфарина у пациентов с фибрилляцией предсердий в зависимости от клинических факторов

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

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

Цель. Изучить взаимосвязь клинических характеристик и деталей индивидуального подбора дозы варфарина у больных фибрилляцией предсердий.

Материал и методы. У 68 пациентов с сочетанием фибрилляции предсердий и ишемической болезни сердца анализировали период подбора дозы варфарина. Учитывали подобранный терапевтический дозу варфарина в миллиграммах, длительность титрации дозы в днях и максимальное значение международного нормализованного отношения (МНО). Из клинических характеристик использовали пол, возраст, перенесенные инфаркты миокарда и инсульты, наличие основных сопутствующих заболеваний, прием амиодарона.

Результаты. Подобранный терапевтическая доза варфарина оказалась достоверно более высокой при ожирении и более низкой при наличии инфаркта миокарда в анамнезе. При наличии узлов в щитовидной железе и у курящих на фоне титрования антикоагулянта среднее значение максимального МНО было значимо выше, а колебания этого показателя достигали большей амплитуды. При длительном применении пациентами амиодарона было необходимо больше дней для подбора дозы антикоагулянта.

Заключение. Подбор дозы варфарина у больных с фибрилляцией предсердий зависит от наличия перенесенного инфаркта, ожирения, узловых изменений щитовидной железы, курения и применения амиодарона.

Ключевые слова: доза варфарина, фибрилляция предсердий, ишемическая болезнь сердца, международное нормализованное отношение.

РФК 2011;7(4): 442–446

Special considerations regarding warfarin dose titration in patients with atrial fibrillation depending on clinical factors

E.L. Artanova*, E.V. Saleeva, I.M. Sokolov, Y.G. Shvarts

Saratov State Medical University. Bolshaya Kazachya ul. 112, GSP, Saratov, 410012 Russia

Aim. To study the relations of clinical characteristics and individual warfarin dose titration in patients with atrial fibrillation.

Material and methods. Period of warfarin dose titration was analyzed in 68 patients with atrial fibrillation due to ischemic heart disease. Adjusted warfarin dose in milligram, duration of dose titration in days and maximal international normalized ratio (INR) were taken into account. Sex, age, history of myocardial infarction and stroke, concomitant diseases, amiodarone therapy were considered among clinical characteristics.

Results. Adjusted warfarin dose was significantly higher in obesity, and it was lower in case of experienced myocardial infarction. The INR highest levels and maximal amplitudes of its fluctuations were observed in patients with thyroid gland nodes and smokers. Period of warfarin dose titration was longer in patients treated with amiodarone.

Conclusion. Warfarin dose titration in patients with atrial fibrillation depends on the presence of myocardial infarction, obesity, thyroid nodular changes, smoking and amiodarone treatment.

Key words: warfarin dose, atrial fibrillation, ischemic heart disease, international normalized ratio.

Rational Pharmacother. Card. 2011;7(4):442–446

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

Введение

Фибрилляция предсердий (ФП) — широко распространенная форма нарушений ритма сердца [1, 2]. Наиболее частыми причинами инвалидизации и смертности больных с ФП являются ишемический инсульт и системные эмболии [2, 3].

Непрямые антикоагулянты остаются препаратами выбора для профилактики ишемического инсульта при ФП [3]. Выявлено снижение относительного риска инсульта на 64% в случае использования варфарина [3]. При безусловной эффективности непрямых антикоагулянтов у больных с ФП имеется ряд проблем, ограничивающих их широкое применение. Среди них на первом месте стоит

возможность геморрагических осложнений [1]. Вероятно, поэтому частота назначения непрямых антикоагулянтов при наличии показаний в Европейских странах колеблется от 15,2 до 78,8%. Лишь 51% госпитализированных пациентов, нуждающихся в этих препаратах, получает эту терапию [4]. Варфарин является наиболее часто применяемым антикоагулянтом данной группы. Количество его назначений за последние 6 лет увеличилось на 45%. Наряду с этим с появлением нового поколения антитромботических препаратов стали возникать сомнения в целесообразности использования варфарина, однако экономические факторы с большой вероятностью предрасполагают к тому, что варфарин будет широко использоваться в ближайшие годы.

Актуальным и трудно разрешимым остается вопрос индивидуального подбора дозы варфарина. Использование фармакогенетических подходов пока оказалось малопродуктивным [2].

Цель нашего исследования — изучить взаимосвязь клинических характеристик и особенностей индивидуального подбора варфарина у больных с ФП.

Сведения об авторах:

Артанова Екатерина Львовна — студентка 6 курса лечебного факультета СГМУ им. В.И. Разумовского

Салеева Елена Викторовна — к.м.н., ассистент кафедры факультетской терапии лечебного факультета СГМУ им. В.И. Разумовского

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

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

Материал и методы исследования

В исследование включены 68 пациентов (44 женщины и 24 мужчины), находившихся под наблюдением в отделении кардиологии клинической больницы им. С.Р. Миротворцева СГМУ.

Критерии включения:

1. Документированная фибрилляция предсердий.
2. Наличие не менее 1 фактора риска тромбоэмболических осложнений (ТЭО):
 - возраст старше 65 лет;
 - предшествующий ишемический инсульт (ИИ), или транзиторная ишемическая атака (ТИА), или тромбоэмболия легочной артерии (ТЭЛА);
 - хроническая сердечная недостаточность (ХСН);
 - артериальная гипертензия (АГ);
 - сахарный диабет (СД);
 - ишемическая болезнь сердца (ИБС).

Критерии не включения в исследование:

- поражения клапанов сердца;
- острый коронарный синдром;
- тяжелые заболевания, способные повлиять на результаты исследования;
- наличие других показаний к применению варфарина;
- противопоказания к назначению не прямых антикоагулянтов;
- установленные гипертиреоз и гипотиреоз;
- отказ от участия в исследовании.

Всем пациентам проводилось стандартное клинико-лабораторно-инструментальное обследование, обязательно включавшее регистрацию электрокардиограммы в 12 стандартных отведениях.

В качестве исследуемых показателей использовались подобранная терапевтическая доза варфарина в мг, длительность подбора дозы в днях и максимальное значение международного нормализованного отношения (МНО), зарегистрированное в процессе титрования. В качестве клиническо-демографических характеристик учитывали пол, возраст, перенесенные инфаркты миокарда и инсульты, наличие фоновых и сопутствующих заболеваний, в том числе поражение щитовидной железы, сахарный диабет, ожирение и др., сопутствующее лечение. Среди анамнестических данных особое внимание уделялось выяснению длительности ФП.

До включения в исследование больные не принимали антикоагулянты. Варфарин пациентам назначался согласно совместным рекомендациям [5] один раз в сутки в фиксированное время (17.00–19.00 ч). Доза препарата подбиралась каждому пациенту индивидуально под контролем МНО [3,5]. Во время пребывания в стационаре пациент обеспечивался варфарином (Варфарин Никомед, Nuscamed), а при амбулаторном

наблюдении пациент приобретал его за свой счет. В течение первой недели МНО определяли ежедневно, корректируя дозу препарата по уровню гипокоегуляции. Далее МНО определялось на протяжении первого месяца терапии варфарином — минимум 1 раз/нед, при подобранной недельной дозе — 1 раз/мес. При достижении МНО терапевтического диапазона 2,0–3,0 пациенты амбулаторно осматривались 1 раз/мес. При уровне МНО 3,0–3,9 суммарная недельная доза варфарина снижалась на 5–10%, с контролем МНО через 7 дней. При снижении уровня МНО до терапевтического диапазона возобновляли терапию варфарином в суммарной недельной дозе, уменьшенной на 10–15%.

Для статистической обработки результатов применялась программа Statistica 6.0 (Statsoft nc). Данные представлены в виде среднего (М), медианы (Ме), квартили (Q) абсолютные частоты и процентные доли (%). В зависимости от распределения данных использовался дисперсионный анализ либо критерий Mann-Whitney.

Результаты

Среди обследованных пациентов было 44 (65%) женщины и 24 (35%) мужчины.

Возраст обследованных колебался от 48 до 82 лет, средний возраст составил 66 лет. Постоянная форма ФП отмечалась у 23 (34%) чел и персистирующая — у 34 (66%). Длительность диагностированной ФП от 1 года до 46 лет. У 10 (14,7%) пациентов помимо ФП на обычной ЭКГ отмечались другие формы нарушения ритма (желудочковые и суправентрикулярные экстрасистолы).

Из общего числа включенных в исследование АГ была диагностирована у 67 (98,5%) пациентов, ИБС — у 53 (78%) пациентов, в том числе с перенесенным инфарктом миокарда — у 24 (35,3%) больных. Сердечная недостаточность II ФК — у 22 (32,4%) чел, III ФК — у 45 (66,2%), у 1 чел (1,4%) признаков сердечной недостаточности выявлено не было. Сахарный диабет II типа имели 9 (13,2%) пациентов.

Ишемический инсульт или ТИА перенесли 22 (32,4%) больных, а у 16 чел (23,5%) имелась хроническая ишемия головного мозга. Варикозная болезнь нижних конечностей имелась в анамнезе у 20 (29%) пациентов, поражение щитовидной железы — у 36 (53%), причем диффузное увеличение железы и наличие узловых образований встречалось у 48,5% и 23,5%, соответственно. Ожирение, в соответствии с известным определением ВОЗ 2006 г., диагностировано у 21 (30,8%), желчнокаменная болезнь — у 34 (50%) исследуемых пациентов. Курили на момент исследования 14,7% человек. Амиодарон принимали 34 (50%) пациента.

Не установлено существенной зависимости особенностей подбора дозы варфарина от таких кли-

Таблица 1. Зависимость сроков подбора адекватной дозы варфарина в днях от курения и приема амиодарона

Фактор	Длительность подбора дозы варфарина, дни	
	Отсутствие фактора	Наличие фактора
Курение	12 [10;15]	39 [35;44]*
Прием амиодарона	12 [8;19]	33 [29;39]*
В общем по выборке	24 [21;29]	

* – зависимость длительности подбора дозы от изучаемых факторов статистически значима ($p < 0,0001$). Данные представлены в виде Ме [25%;75%]

нических характеристик, как пол, возраст, наличие желчнокаменной болезни, сахарный диабет II типа, продолжительность аритмии, стойкость фибрилляции предсердий, функциональный класс сердечной недостаточности и наличие стенокардии напряжения.

В ходе исследований была выявлена высокая достоверность различий максимального значения МНО, а также длительности подбора адекватной дозы варфарина у курящих и некурящих пациентов ($p < 0,0001$) (табл. 1). У курящих колебания МНО были значительнее и достигали существенно больших значений – Ме=3,3 [2,5;3,95], чем у некурящих – Ме=2,7 [2,4;3,1].

Достоверная зависимость была также выявлена между показателями терапевтической дозы варфарина и приема амиодарона ($p = 0,000018$). Для пациентов, принимающих в качестве антиаритмического средства амиодарон, терапевтическая доза варфарина была меньшей, чем для пациентов, не принимающих амиодарон (табл. 2). Кроме уменьшения терапевтической дозы варфарина прием амиодарона ассоциировался со значимым удлинением периода подбора антикоагулянтной терапии (табл. 1).

Значимым фактором, влияющим на особенности применения варфарина при ФП, оказалось наличие ожирения. Для пациентов с ожирением адекватной являлась более высокая доза варфарина, чем для больных без ожирения ($p = 0,003$; табл. 2).

У больных с ФП терапевтическая доза варфарина достоверно зависела от наличия или отсутствия перенесенных инфарктов миокарда ($p = 0,04$; табл. 2). После перенесенного инфаркта должное МНО поддерживалось относительно низкой дозой препарата.

Также установлена достоверная взаимосвязь между максимальным значением МНО и поражением щитовидной железы, а именно наличием в ней узловых образований ($p = 0,013$). При наличии в щитовидной железе единичных или множественных узлов максимальное МНО оказывается выше – Ме=3,4 [2,9;4,0], чем при их отсутствии – Ме=2,8 [2,6;3,0].

Таблица 2. Зависимость терапевтической дозы варфарина (мг/сут) от наличия ожирения и перенесенных инфарктов миокарда в анамнезе

Фактор	Терапевтическая доза варфарина, мг	
	Отсутствие фактора	Наличие фактора
Ожирение	3,5 [3;4]	5 [4,5;6]*
Инфаркт миокарда в анамнезе	4,5 [4;5]	3,5 [3;4]*
Женский пол	4 [3,5;5]	5 [4;5,5]
Сахарный диабет	3,5 [3;4,5]	4 [3,5;5,5]
Курение	4,5 [4;5]	5 [4,5;6]
Прием амиодарона	5 [4,5;6]	3 [2,5;3,5]*
В общем по выборке	4,5 [3,7;5]	

* – зависимость терапевтической дозы варфарина от данных изучаемых факторов статистически значима ($p < 0,05$). Данные представлены в виде Ме [25%;75%]

Обсуждение результатов

Демографические и клинические характеристики наших обследованных свидетельствуют о том, что они имели весьма высокий риск тромбоэмболических осложнений и по совокупности характеристик были схожи с контингентом исследований, касающихся антикоагулянтов при ФП, – Stroke Prevention in Atrial Fibrillation III (SPAF), Randomized Evaluation of Long-Term Anticoagulation Therapy (RE-LY) и др. [6, 7]. В данной ситуации можно говорить о репрезентативности нашей выборки.

Значимую зависимость характеристик периода титрации варфарина от курения можно считать вполне закономерной. Курение вызывает изменение гемостаза в сторону гиперкоагуляции за счет того, что составные компоненты табачного дыма оказывают токсическое действие на эндотелий сосудов, вызывая снижение синтеза простациклина и увеличение уровня тромбосана A2, повышение агрегации тромбоцитов, повышение проницаемости стенок сосудов, повышение уровня фибриногена и снижение фибринолитической активности крови [8]. Несмотря на это, у курящих пациентов среднее значение максимального МНО оказалось выше, чем у некурящих; а также больше колебание значений МНО, в связи с чем, вероятно, курящим пациентам требуется больше времени (дней) для подбора адекватной дозы варфарина. Возможно, это связано с тем, что курение также потенцирует влияние мутаций генов, кодирующих факторы свертывания, за счет чего и другие авторы обнаружили сходный феномен: алгоритм подбора дозы варфарина зависит от фактора курения [15].

Меньшая терапевтическая доза варфарина для больных, принимающих амиодарон, была вполне ожидаемым результатом [3]. Варфарин метаболизируется в печени под действием изофермента CYP2C9

системы цитохрома P450. Амиодарон относится к ингибиторам CYP2C9, следовательно, так как варфарин имеет узкий терапевтический индекс, небольшое повышение концентрации в плазме может приводить к значительному усилению эффекта препарата, а усиление антикоагуляционного действия варфарина в его обычной дозировке при применении амиодарона является частой причиной неблагоприятных побочных эффектов [9]. Возможно поэтому для наших пациентов, принимающих амиодарон, потребовался более длительный период подбора дозы варфарина. Последнее другими исследователями ранее не отмечалось. Очевидно, с точки зрения повседневной практики, следует помнить то, что при применении в качестве антиаритмического средства амиодарона титрация варфарина должна быть более осторожной и желательнее осуществлять более частый контроль за уровнем МНО.

Перенесенный инфаркт в анамнезе также позволял предвидеть меньшее значение дозы антикоагулянта, необходимой для поддержания МНО. Последнее может быть связано, во-первых, с полиморфизмом генов системы гемостаза, в том числе гена протромбина, иными словами — особенностями генотипа у пациентов, предрасположенных к развитию инфаркта миокарда [10,11]. Во-вторых, с вторичными изменениями после перенесенного инфаркта, которые, однако, некоторым образом противоречат полученным нами результатам. Известно о многофакторной наклонности к гиперкоагуляции после перенесенного инфаркта миокарда, что сочетается с одновременным снижением активности противосвертывающей и фибринолитической систем [9]. У большинства больных повышается содержание в крови фибриногена, продуктов его деградации, фибринопептида А, увеличивается агрегационная способность тромбоцитов, снижается активность активаторов плазминогена и возрастает уровень ингибитора активатора плазминогена-1 [12]. Следовательно, дать недвусмысленное теоретическое обоснование нашим результатам пока затруднительно, хотя не учитывать их в практике нельзя.

Зависимость величины терапевтической дозы варфарина от наличия ожирения можно объяснить тем, что на единицу массы приходится определенное количество активного вещества препарата. Нельзя исключить и роли стеатоза печени, который нередко сопровождается ожирением и изменяет метаболизм препаратов, но эти предположения нуждаются в дальнейших исследованиях.

Еще одним весомым экстракардиальным фактором

оказалось наличие узлов в щитовидной железе, которые ассоциировались с более значимыми колебаниями величин МНО.

Однозначное объяснение данной находки вряд ли возможно. Однако известно, что тиреоидные гормоны (за счет своего влияния на белковый обмен) в высоких концентрациях способны приводить к снижению количества витамин К-зависимых факторов свертывания крови. Это значительно изменяет чувствительность гипертиреоидных пациентов к терапии варфарином. Поскольку нашими пациентами с узловыми образованиями были пожилые люди из эндемичного по гипертиреозу Поволжья, есть основания предполагать у них развитие автономии щитовидной железы и развитие скрытого гипертиреоза [14]. В результате в процессе лечения МНО у них может неадекватно высоко повышаться.

Таким образом, при назначении варфарина больным с ФП не только его терапевтическая доза, но и длительность ее подбора, как и колебания при этом МНО, зависят от клинических характеристик пациента и сочетанной терапии.

При назначении варфарина больным с ФП целесообразно учитывать не только инсульты в анамнезе, но и наличие ожирения, поражения щитовидной железы, вредных привычек (таких как курение) и сопутствующую терапию, в частности применение амиодарона.

Заключение

У пациентов с сочетанием ФП и ИБС подобранная терапевтическая доза варфарина оказалась достоверно более низкой при наличии инфаркта миокарда в анамнезе и ожирения. У курящих пациентов на фоне титрования дозы варфарина значение максимального МНО было выше, чем у некурящих; а колебания этого показателя достигали большей амплитуды. Очевидно, в связи с этим курящим пациентам требовалось больше времени (дней) для подбора адекватной дозы варфарина. При длительном применении пациентами с ФП и ИБС амиодарона терапевтическая доза варфарина оказалась в среднем меньше, при этом было необходимо больше дней для подбора дозы антикоагулянта. У пациентов с сочетанием ФП и ИБС не установлено существенной зависимости особенностей подбора дозы варфарина от таких клинических характеристик, как пол, возраст, желчнокаменная болезнь, сахарный диабет II типа, продолжительность аритмии, стойкость ФП, функциональный класс сердечной недостаточности.

Литература

- Hirsh J., Fuster V., Ansell J., Halperin J.L. AMA/American College of Cardiology Foundation guide to Warfarin therapy. *J Am Coll Cardiol* 2003; 41:1633–1652.
- Hylek E.M., Chang Y., Jensvold N.G. et al Effect of Intensity of Oral Anticoagulation on Stroke Severity and Mortality in Atrial Fibrillation. *N Engl J Med* 2003; 349: 1019–1026.
- ACC/AHA/ESC Guidelines for the Management of Patients with Atrial Fibrillation. *Eur Heart J* 2001;22:1852-1923.
- Nieuwlaat R., Capucci A., Camm A.J. et al. Atrial fibrillation management: a prospective survey in ESC member countries: the Euro Heart Survey on Atrial Fibrillation. *Eur Heart J* 2005;26(22):2422-34.
- National guidelines for diagnosis and treatment of atrial fibrillation. *Kardiovaskuljarnaja terapija i profilaktika* 2005; 4(4) Prilozhenie 1; 1-42). Russian (Национальные рекомендации по диагностике и лечению фибрилляции предсердий. Кардиоваскулярная терапия и профилактика 2005; 4(4) Приложение 1; 1-42).
- Stroke Prevention in Atrial Fibrillation Study. Final results. *Circulation* 1991; 84:527-39.
- 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.
- Zaridze D.G., Karpov R.S., Kiseleva S.M. et al. Smoking — the main reason for high mortality of Russians. *Vestnik RAMN* 2002; 9: 40-45. Russian (Заридзе Д.Г., Карпов Р.С., Киселева С.М. и др. Курение — основная причина высокой смертности россиян. Вестник РАМН 2002;9:40-45).
- Ostroumova O.D., Batutina A.M., Zykova A.A. Drug interactions: Are there any "ideal" drugs for use in polypharmacy? *Russkij medicinskij zhurnal* 2003;11(21): 1152-1167. Russian (Остроумова О.Д., Батутина А.М., Зыкова А.А. Лекарственное взаимодействие: существуют ли "идеальные" лекарственные препараты для использования в условиях полипрагмазии? Русский медицинский журнал 2003;11(21): 1152-1167).
- Martinelli N., Trabetti E., Pinotti M. et al. Combined Effect of Hemostatic Gene Polymorphisms and the Risk of Myocardial Infarction in Patients with Advanced Coronary Atherosclerosis. *PLoS ONE* 2008; 3(2): e1523.
- van der Krabben M.D., Rosendaal F.R., van der Bom J.G., Doggen C.J. Polymorphisms in coagulation factors and the risk of recurrent cardiovascular events in men after a first myocardial infarction. *J Thromb Haemost* 2008;6(5):717-9.
- Alpert J.S., Thygesen K., Antman E., Bassand J.P. Myocardial infarction redefined — a consensus document of The Joint European Society of Cardiology/American College of Cardiology Committee for the redefinition of myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol* 2000;36(3):959-69.
- Belousov D.Ju., Mednikov O.I. Need and use of antiplatelet drugs in patients with myocardial infarction. Russian (*Kachestvennaja klinicheskaja praktika* 2003;1:60-70. Белоусов Д.Ю., Медников О.И. Потребность и использование антитромбоцитарных препаратов у больных, перенесших инфаркт миокарда. Качественная клиническая практика 2003;1:60-70).
- Busenbark L.A., Cushnie S.A. Effect of Graves' disease and methimazole on warfarin anticoagulation. *Ann Pharmacother* 2006; 40: 1200-1203.
- Takeuchi F., Kashida M., Okazaki O. et al. Evaluation of Pharmacogenetic Algorithm for Warfarin Dose. Requirements in Japanese Patients. *Circulation* 2010; 74: 977-982.

Поступила 01.03.2011

Принята в печать 03.03.2011

ИСПОЛЬЗОВАНИЕ РОЗУВАСТАТИНА В КАЧЕСТВЕ ГЕРОПРОТЕКТОРА У ЛИЦ, ЗАНЯТЫХ НА ГАЗОДОБЫВАЮЩЕМ ПРОИЗВОДСТВЕ

А.Т. Абдрашитова^{1,2}, Т.Н. Панова¹, И.А. Белолопенко², М.В. Френкель^{3*}

¹ Астраханская государственная медицинская академия. 414000, Астрахань, ул. Бакинская, 121

² Негосударственное учреждение здравоохранения «Медико-санитарная часть». 414057, Астрахань, ул. Кубанская, 5

Использование розувастатина в качестве геропротектора у лиц, занятых на газодобывающем производстве

А.Т. Абдрашитова^{1,2}, Т.Н. Панова¹, И.А. Белолопенко², М.В. Френкель^{3*}

¹ Астраханская государственная медицинская академия. 414000, Астрахань, ул. Бакинская, 121

² Негосударственное учреждение здравоохранения «Медико-санитарная часть». 414057, Астрахань, ул. Кубанская, 5

Длительный контакт с производственными факторами газодобычи, в частности сероводородом, вызывает нарушения функционирования различных органов и систем, в том числе иммунной, которая участвует в регуляции активности процесса старения. Отсутствие эффективных средств геропротекции создает необходимость разработки патогенетически обоснованного способа замедления старения.

Цель. Изучить геропротективные свойства розувастатина в отношении лиц, занятых на производстве по добыче газа.

Материал и методы. Обследованы 100 мужчин, работников предприятия «Газпром добыча Астрахань». У них оценивали биологический возраст по методу Чеботарева Д.Ф., определяли концентрацию белка p53, интерлейкина-8, 10, 18 методом твердофазного иммуноферментного анализа. Исследования проводили до назначения и через 18 мес приема розувастатина.

Результаты. При приеме розувастатина в дозе 5 мг/сут отмечены снижение атерогенных липидов, замедление темпа старения, снижение концентрации провоспалительного цитокина интерлейкина-8 и маркера апоптоза — белка p53.

Заключение. Предложен патогенетически обоснованный метод профилактики преждевременного старения лиц, работающих на газодобывающем предприятии, заключающийся в назначении розувастатина в дозе 5 мг/сут.

Ключевые слова: розувастатин, преждевременное старение, газодобывающее производство, геропротектор.

РФК 2011;7(4):447–451

Use of rosuvastatin as a geroprotector in people engaged in natural gas producing

A.T. Abdrashitova^{1,2}, T.N. Panova¹, I.A. Belolapenko², M.V. Frenkel^{3*}

¹ Astrakhan State Medical Academy. Bakinskaya ul. 121, Astrakhan, 414000 Russia

² Non-governmental Health Care Institution «Medical and Sanitary Unit». Kubanskaya ul. 5, Astrakhan, 414057 Russia

Background. Prolong contact with manufacturing factors of gas producing, in particular hydrogen sulfide, results in dysfunction of various organs and systems, including immune system, which is involved in regulation of the aging process activity. Absence of effective geroprotective means creates the need for pathogenetic way for aging process deceleration.

Aim. To study the geroprotective properties of rosuvastatin in respect of people engaged in the gas producing.

Material and Methods. The male workers (n=100) of the company "Gazprom dobycha Astrakhan" were examined. Evaluation of biological age by the method of Chebotarev D.F., determination of p53 protein and interleukin-8, 10, 18 concentrations by solid phase enzyme immunoassay were performed before treatment start and after 18 months of rosuvastatin taking.

Results. Rosuvastatin therapy in dose of 5 mg/day resulted in the reduction in atherogenic lipids, pro-inflammatory cytokine - interleukin-8 and marker of apoptosis - protein p53 as well as aging rate slowdown.

Conclusion. Pathogenetic method of geroprevention with rosuvastatin 5 mg/day was proposed for people engaged in gas producing.

Key words: rosuvastatin, premature aging, gas producing, geroprevention.

Rational Pharmacother. Card. 2011;7(4):447–451

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

Все средства, увеличивающие продолжительность жизни, можно разделить на две группы. Первая — препараты, которые препятствуют случайным повреждениям макромолекул, т.е. средства, предложенные на основании положений теории «ошибок», которая рассматривает процесс старения как следствие суммации повреждений (антиоксиданты, адаптогены, энтеросорбенты). Вторая — препараты или воздействия, замедляющие процесс реализации генетической программы

старения и формирования возрастной патологии (пептидные препараты эпифиза, гормоны, иммуномодуляторы, антидиабетические бигуаниды, нейротропные средства, ограниченная по калорийности пища). На сегодняшний день ни один из способов не признан единственно возможным и бесспорно эффективным [1].

Согласно современной иммунологической теории, старение начинается с инволюции тимуса — источника Т-лимфоцитов, что вызывает увядание иммунитета. Важнейшая роль в развитии процесса старения отводится механизму снижения с возрастом клеточного самообновления тканей вследствие выраженного снижения их потенциала роста [2]. Учитывая главную роль Т-лимфоцитов в регуляции роста соматических клеток организма, центральным механизмом старения является снижение функции регулирующих клеток с возрастом. Долгожители являются иммунологической элитой, у которых инволюция тимуса замедлена [3]. Благодаря по-

Сведения об авторах:

Абдрашитова Аделя Тафкильевна — к.м.н., доцент кафедры госпитальной терапии с курсом функциональной диагностики АГМА

Панова Тамара Николаевна — д.м.н., профессор, зав. той же кафедрой

Белолопенко Ирина Александровна — врач ультразвуковой диагностики НУЗ «МСЧ»

Френкель Маргарита Викторовна — врач функциональной диагностики НУЗ «МСЧ»

лученным современным данным, появилось патогенетическое обоснование использования в качестве геропротективных средств препаратов, обладающих иммуномодулирующим эффектом.

Апоптоз — явление программируемой клеточной смерти, сопровождаемой набором характерных цитологических признаков (маркеров) и молекулярных процессов, имеющих различия у одноклеточных и многоклеточных организмов. Одним из проявлений процесса старения является поломка механизма регуляции апоптоза [4]. Данное нарушение лежит в основе клеточного старения и находит свое отражение в виде нарушения клеточного гомеостаза при «нормальном» старении и при формировании возрастной патологии [5].

Лица, старение которых развивается преждевременно, характеризуются снижением умственной и физической работоспособности, приспособительных возможностей сердечно-сосудистой системы и других физиологических систем организма, ранним возникновением возрастных предпосылок для развития болезней возрастной патологии [6]. Эти люди — «поставщики» атеросклероза, ишемической болезни сердца (ИБС), артериальной гипертензии, которые сами по себе ускоряют старение, ограничивают возможности развития виаукта — антистарения, создавая порочный круг. Снижение уровня липидов крови играет важную роль в комплексе мероприятий по профилактике и лечению ИБС как заболевания и как одной из причин преждевременного старения. Среди всех гиполипидемических препаратов наиболее эффективно снижают уровень холестерина и уменьшают риск сердечно-сосудистых осложнений статины [7]. Наряду с гиполипидемическим действием статины имеют ряд плейотропных эффектов (снижение уровней С-реактивного протеина, провоспалительных цитокинов; предотвращение окислительной модификации липопротеинов и повышение концентрации естественных антиоксидантов). Возможность противовоспалительного действия статинов основывается на следующем. Мевалонат, на обмен которого путем блокады печеночной 3-гидрокси-3-метилглутарил коэнзим А редуктазы (ГМК-КоА-редуктазу) влияют статины, является не только субстратом синтеза холестерина, но и предшественником нестероидных изопреноидов, обладающих многочисленными функциями в клетке. Последние вовлечены в регуляторные процессы пролиферации, дифференциации, миграции, апоптоза клеток, экспрессии эндотелиальной NO синтазы. Предполагается, что продукты изменений геранилгеранила через цепь промежуточных взаимодействий различных протеинов способны оказывать тормозящее влияние на ядерные рецепторы, активируемые пролифератом пероксисом-а (PPAR-а) [8]. Это влияние может ослабляться или устраняться статинами, которые таким образом оказываются активаторами PPAR-а. Активация же PPAR-а

приводит к снижению активности ядерного фактора транскрипции NFkB [8]. Этот фактор регулирует экспрессию многих генов, продукты которых (цитокины, хемокины, молекулы адгезии клеток) участвуют в осуществлении реакции воспаления и иммунного ответа. При изучении действия статинов на цитокиновый профиль больных дилатационной кардиомиопатией было выявлено статистически значимое снижение провоспалительных цитокинов: интерлейкина (ИЛ) 8, уровня рецептора ИЛ-2 [9].

Таким образом, влияние статинов на активность апоптоза, цитокиновый профиль позволяют рассматривать их как новый тип иммуномодуляторов и геропротекторов. Еще одним доводом в пользу статинов является противоопухолевый эффект.

Среди множества гиполипидемических средств розувастатин кальция является самым эффективным в снижении уровня холестерина липопротеидов низкой плотности (ХС ЛПНП). Он значительно повышает уровень холестерина липопротеидов высокой плотности (ХС ЛПВП) и замедляет прогрессирование атеросклеротического процесса — основной причины сердечно-сосудистых заболеваний. В исследовании JUPITER розувастатин кальция в дозе 20 мг продемонстрировал снижение риска крупных сердечно-сосудистых событий (инфаркта миокарда, инсульта, артериальной реваскуляризации, госпитализации по поводу нестабильной стенокардии или сердечно-сосудистой смерти) на 44% по сравнению с плацебо ($p < 0,00001$) среди мужчин и женщин с повышенным уровнем С-реактивного белка и низким или нормальным уровнем холестерина. Общая смертность значительно снизилась — на 20% ($p = 0,02$). Кроме того, показана его хорошая переносимость [10].

Иммунная система, которой принадлежит важная роль в процессе старения, имеет тесную связь с основной старческой патологией — атеросклерозом; таким образом, общеизвестные методы профилактики атеросклероза одновременно задерживают старение иммунной системы [2].

Астраханское газовое месторождение по высокому содержанию в газе сероводорода не имеет аналогов в Российской Федерации (содержит от 25 до 32 об.%) [11]. Сероводород (наиболее токсичный компонент пластового газа) — бесцветный газ с запахом «тухлых яиц». Входными воротами для него служат легкие и неповрежденная кожа. Основными эффектами его действия на организм человека являются прямое повреждение слизистых оболочек глаз и верхних дыхательных путей за счет местного раздражающего действия и системная интоксикация. Газ способен угнетать деятельность дыхательного и сосудодвигательного центров, резко нарушать микроциркуляцию в тканях, вызывая патологические изменения в различных органах и си-

стемах, в том числе иммунной, что приводит к ускорению процессов старения [12].

С учетом воздействия производственных факторов газодобывающего предприятия возникла необходимость разработки патогенетически обоснованного способа профилактики преждевременного старения и связанных с ним основных заболеваний сердечно-сосудистой системы.

Цель исследования — изучить геропротективные свойства розувастатина в отношении лиц, занятых на производстве по добыче газа.

Материал и методы

Обследованы 100 мужчин, занятых на предприятии «Газпром добыча Астрахань» (основная группа). В группу контроля вошли 30 работников строительной организации «АГАТ» основных рабочих специальностей, не имеющих контакта с сероводородом.

Критериями исключения для обеих групп служили наличие ИБС, артериальной гипертензии, диффузно-узловатого зоба, пролиферативных заболеваний (доброкачественная гиперплазия простаты, кисты различных органов), гематологических заболеваний, хронических заболеваний в фазе обострения, перенесенное острое заболевание в предшествующие 3 мес, контакт с инфекционными больными в течение последнего мес.

Все пациенты основной группы в течение 18 мес принимали розувастатин (Крестор, AstraZeneca) в дозе 5 мг/сут независимо от приема пищи. Мы в своем исследовании использовали значительно меньшую дозу розувастатина, чем рекомендуемая (10 мг/сут). Это обусловлено рядом факторов (лучшая приверженность лечению; хорошая переносимость низких доз, которая позволила принимать препарат всем обследуемым пациентам без исключения; экономический аспект, связанный с высокой стоимостью препарата). Пациенты контрольной группы не принимали никаких препаратов.

Всем обследованным проводились исследование общего анализа крови, биохимических показателей (липидного спектра, глюкозы); регистрация ЭКГ в покое в 12 стандартных отведениях на одноканальном электрокардиографе «ЭКГ Т-04» (Россия) с последующей формализованной оценкой, эхокардиография на эхокардиографе SIM-5000 (Италия) в М и В режимах по стандартной методике, нагрузочные тесты (тредмил-тест). Концентрация индуктора апоптоза — белка р53 изучена с помощью реагентов, выпускаемых ЗАО «Био-ХимМак» (Москва, Россия) уровня ИЛ-8, 10, 18 на тест-системах ООО «Цитокин» (Санкт-Петербург, Россия) методом твердофазного иммуноферментного сэндвич-анализа. Биологический возраст определялся по методике Чеботарева Д.Ф. с оценкой темпа старения (разницы между биологическим [БВ] и должным био-

логическим возрастом [ДБВ]) [13].

Статистический анализ результатов проведен с помощью программного обеспечения Microsoft Excel 2003. Проводилось вычисление t-критерия Стьюдента для оценки достоверности различий. Для проверки корреляционной связи использовались методы ранговой корреляции Спирмена. Данные представлены в виде $M \pm m$.

Результаты

Средний возраст участников основной группы составил $43,46 \pm 9,23$ лет, средний стаж работы в контакте с сероводородом — $12,25 \pm 8,5$ лет. В контрольной группе средний возраст составил $40,14 \pm 10,1$ г., стаж работы — $10,32 \pm 7,42$ лет. Группы не различались достоверно по возрасту и стажу работы ($p > 0,05$). Контрольная группа набрана с целью оценки влияния производственных факторов газодобывающего предприятия на активность процессов старения и состояние иммунной системы.

При изучении биологического возраста в основной группе выявлено, что у 55% обследованных темп старения был ускорен, в группе контроля у 60% старение развивалось физиологически.

При изучении основных иммунологических показателей в обследуемых группах выявлено достоверное превышение концентрации индуктора апоптоза — белка р53 и провоспалительного цитокина ИЛ-8 — у лиц, подверженных длительному воздействию сероводородсодержащего газа (табл. 1).

Между концентрацией белка р53 и ИЛ-8 выявлена сильная корреляционная связь ($r = 0,58$; $p < 0,01$). В контрольной группе концентрация белка р53 несколько превышала региональную норму $0,99 \pm 0,17$ У/мл, но различия недостоверны ($p > 0,05$). Как в основной, так и в группе контроля концентрация белка р53 и ИЛ-8 достоверно выше у лиц с преждевременным старением ($p < 0,05$). При проведении корреляционного анализа между белком р53 и темпом старения выявлена положительная корреляционная связь ($r = 0,48$; $p < 0,01$), между концентрацией ИЛ-8 и темпом старения ($r = 0,42$; $p < 0,01$).

Табл. 1. Сравнительная характеристика концентрации основных иммунологических показателей и темпа старения в изучаемых группах

Показатель	Основная группа (n=100)	Контрольная группа (n=30)
Темп старения/лет	$5,38 \pm 0,7^{**}$	$0,97 \pm 0,58$
Белок р53, У/мл	$2,9 \pm 0,37^*$	$1,7 \pm 0,28$
ИЛ-8, пг/мл	$34,9 \pm 1,7^*$	$28,52 \pm 2,5$
ИЛ-10, пг/мл	$91,9 \pm 2,46$	$92,9 \pm 1,5$
ИЛ-18, пг/мл	$277 \pm 33,4$	$231,7 \pm 33$
*- $p < 0,05$; **- $p < 0,01$ — различие по сравнению с аналогичным показателем контрольной группы		

Табл. 2. Сравнительная характеристика показателей липидного спектра на фоне приема розувастатина (n=100)

Показатель	Исходно	Через 18 мес
Общий холестерин, ммоль/л	5,42±0,6	4,2±0,2*
В-липопротеиды, оптич.ед.	50,8±5,9	43±3,9
Триглицериды, ммоль/л	1,64±0,2	1,35±0,2
ХС ЛПВП, ммоль/л	1,4±0,2	1,5±0,2
ХС ЛПНП, ммоль/л	4,36±0,5	3,1±0,4*

*-p<0,05 – различие по сравнению с исходными значениями

При изучении биохимических показателей в основной группе выявлено, что 63,5% имеют уровень холестерина крови >5,2 ммоль/л, 54% – уровень В-липопротеидов >50 оптич.ед., 23,2% – уровень триглицеридов крови >2 ммоль/л, 2% – уровень ЛПВП крови <1 ммоль/л, 83,2% – уровень ЛПНП крови >3 ммоль/л. Средний уровень глюкозы составил 5,69±5,03 ммоль/л, причем у 25,6% – >6 ммоль/л. В группе контроля изучаемые биохимические показатели не превышали установленную норму.

С учетом выявленных нарушений липидного спектра, активности процессов старения и иммунологических сдвигов у лиц, занятых на газодобывающем производстве, всем обследованным основной группы был назначен розувастатин. Лицам контрольной группы с неизменным липидным спектром и преимущественно физиологическим типом старения геропротективные мероприятия не проводились.

Через 18 мес наблюдения выявлено достоверное уменьшение уровня общего холестерина и ХС ЛПНП у пациентов основной группы (табл. 2).

При изучении биологического возраста и иммунологических показателей выявлено достоверное по сравнению с исходными значениями снижение темпа старения, концентрации белка p53 и ИЛ-8 (табл. 3).

Обсуждение результатов

Основной патогенетический механизм повреждающего воздействия сероводорода на организм – необратимое ингибирование железосодержащих цитохромов, связывание с железом в их молекулах и как следствие – нарушение усвоения тканями кислорода с развитием тканевой гипоксии [12]. Состояние тканевой гипоксии стимулирует выделение провоспалительных цитокинов, являющихся физиологическими активаторами апоптоза [14]. Повышение активности p53 – фактора, запускающего апоптоз, связано с вынужденными радикальными мерами, к которым организму приходится прибегать при серьезных стрессах, интоксикациях, облучении, инфекциях и воспалении

Таблица 3. Динамика показателей темпа старения, концентрации белка p53 и ИЛ-8, 10, 18 на фоне приема розувастатина

Показатель	Исходно	Через 18 мес
Темп старения/ лет	5,38±0,7*	3,52±0,51
Белок p53, У/мл	2,9±0,37**	1,8±0,22
ИЛ-8, пг/мл	34,9±1,7*	29,15±2,1
ИЛ-10, пг/мл	91,9±2,46	92,62±1,1
ИЛ-18, пг/мл	277±33,4	241,18±12,8

*-p<0,05; **-p<0,01 – различие по сравнению с исходным значением

[15]. Изменения в механизмах регуляции апоптоза приводят к нарушениям на тканевом и системном уровнях, что служит причиной различных возрастных патологий.

С учетом имеющихся литературных данных выявленные нами положительные корреляционные связи между концентрацией белка p53 и ИЛ-8, темпом старения и белком p53, ИЛ-8 и темпом старения дают основание рассматривать белок p53 и ИЛ-8 в качестве маркеров преждевременного старения и индикаторов неблагоприятного воздействия длительного контакта с сероводородом у работников газодобывающего предприятия. Полученные повышенные показатели ИЛ-8, белка p53 и темпа старения у работников предприятия «Газпром добыча Астрахань», достоверно отличающиеся от значений контрольной группы, свидетельствуют об активности процессов преждевременного старения под влиянием комплекса производственных факторов газодобывающего предприятия и обуславливают необходимость проведения геропротектики.

Одним из проявлений процесса старения является поломка механизма регуляции апоптоза. Розувастатин, обладая иммунотропным эффектом, подавляет повышенную активность провоспалительных цитокинов, активированных хроническим воздействием сероводородсодержащего газа, вследствие чего блокируется запуск индуктора апоптоза – белка p53 и снижается активность апоптоза, который играет ведущую роль в развитии процессов преждевременного старения организма. Достоверное снижение темпа старения, концентрации белка p53 и ИЛ-8 на фоне приема розувастатина в дозе 5 мг/сут в течение 18 мес свидетельствует об эффективности предложенной схемы геропротекции для лиц, занятых на производстве по добыче газа.

Заключение

Таким образом, выявлено, что темп старения лиц, занятых на газодобывающем производстве, ускорен по сравнению с лицами аналогичных профессий, работающих без контакта с сероводородом. Выявленное при иммунологическом обследовании достоверное повышение концентрации индуктора апоптоза – белка

p53 и провоспалительного цитокина ИЛ-8, коррелирующее с темпом старения, позволяет использовать исследуемые иммунологические показатели в качестве маркеров преждевременного старения, а изменение их концентрации может свидетельствовать об активности процессов старения на фоне проведения геропротективных мероприятий. Достоверное сни-

жение концентрации белка p53, ИЛ-8 и темпа старения на фоне приема в течение 18 мес розувастатина (Крестор) в дозе 5 мг/сут позволяет предположить о патогенетической направленности использования статинов в качестве геропротекторов и эффективности использования его низких доз у лиц, занятых на производстве по добыче газа.

Литература

1. Anisimov V.N. Molecular and physiological mechanisms of aging. St. Petersburg: Nauka; 2003. Russian (Анисимов В.Н. Молекулярные и физиологические механизмы старения. СПб: Наука; 2003).
2. Dontsov V.I., Krutko V.N., Podkolzin A.A. Fundamental mechanisms of aging prevention. Moscow: Bioinformservis; 2002. Russian (Донцов В.И., Крутько В.Н., Подколзин А.А. Фундаментальные механизмы геропротекции. М: Биоинформсервис; 2002).
3. Frolkis V.V., Muradian H.K. Aging. Evolution and life extension. Kiev: Naukova Dumka, 1992. Russian (Фролькис В.В., Мурадян Х.К. Старение. Эволюция и продление жизни. Киев: Наукова думка; 1992).
4. Moskalev A.A. Aging and genes. St. Petersburg: Nauka, 2008. Russian (Москалев А.А. Старение и гены. СПб: Наука; 2008).
5. Hanson K.P. The role of apoptosis in aging and age pathology. Advances in Gerontology 1999; 3:103-110. Russian (Хансон К.П. Роль апоптоза в старении и возрастной патологии. Успехи геронтологии 1999; 3:103-110).
6. Pristrom M.S., Sushinskiy V.E., Semenenkov I.I., Vorob'eva E.P. Physiological and premature aging. Place of statins in preventing premature aging. Meditsinskie novosti 2009; 6: 25-30. Russian (Пристром М.С., Сушинский В.Э., Семенов И.И., Воробьева Е.П. Старение физиологическое и преждевременное. Место статинов в предупреждении преждевременного старения. Медицинские новости 2009; 6: 25-30).
7. Atroshchenko E.S. Statins and coronary heart disease. Minsk: OOO Belprint; 2007. Russian (Атрощенко Е.С. Статины и коронарная болезнь сердца. Минск: ООО «Белпринт»; 2007).
8. Martin G., Duez N., Blanquart C. et al. Statin-induced inhibition of the Rho-signaling pathway activates PPARα and induces HDL apo-A-I. J Clin Invest 2001; 107(11):1423-1432.
9. Belenkov Yu.N., Tatenkulova S.N., Mareev V.Yu. et al. Immunocorrecting properties of statins in the treatment of dilated cardiomyopathy. Serdechnaya nedostatochnost' 2008; 9 (6): 268-273. Russian. (Беленков Ю.Н., Татенкулова С.Н., Мареев В.Ю. и др. Иммунокорректирующие свойства статинов в лечении дилатационной кардиомиопатии. Сердечная недостаточность 2008; 9 (6): 268-273).
10. Ridker P.M., Danielson E., Fonseca F.A. et al., on behalf of the JUPITER Study Group. Rosuvastatin to prevent vascular events in men and women with elevated C-reactive protein. N Engl J Med 2008; 359:2195-207.
11. Avaliani S.L., Revich B.A., Zakharov V.M. Regional environmental policies. Monitoring zdorov'ya cheloveka i zdorov'ya sredy. Moscow: TSPER; 2001. Russian (Авалиани С.Л., Ревич Б.А., Захаров В.М. Региональная экологическая политика. Мониторинг здоровья человека и здоровья среды. М.: ЦПЭР; 2001).
12. Polunin, I.N., Asfandiyarov R.I., Trizna N.N. Toxic pulmonary edema in acute poisoning with hydrogen sulfide gas. Astrakhan: AGMA, 1999. Russian (Полунин И.Н., Асфандияров Р.И., Тризна Н.Н. Токсический отек легких при остром отравлении сероводородсодержащим газом. Астрахань: АГМА; 1999).
13. Chebotarev D.F., editor. Gerontology and Geriatrics, 1984. Yearbook: biological age, heredity and aging. Kiev; 1984. Russian (Чеботарев Д.Ф., редактор. Геронтология и гериатрия, 1984. Ежегодник: биологический возраст, наследственность и старение. Киев; 1984).
14. Pashkov O.L., Shishlo L.M., Prokhorov V.I. The study of the levels of soluble TNF receptor p55 and IL-8 in blood and urine of patients with bladder cancer. Siberian Journal of Oncology 2008; Suppl 1: 104-105. Russian (Пашкова О.Л., Шишло Л.М., Прохорова В.И. Изучение уровней растворимого рецептора ФНО p55 и интерлейкина-8 в крови и моче больных раком мочевого пузыря. Сибирский онкологический журнал 2008; Приложение 1: 104-105).
15. Yarin A.A. Apoptosis: the nature of the phenomenon and its role in health and disease. In: Frost B.B., editor. Actual problems of pathophysiology. Moscow: Medicine; 2001. P.13-56. Russian (Ярилин А.А. Апоптоз: природа феномена и его роль в норме и при патологии. В: Мороз Б.Б., редактор. Актуальные проблемы патофизиологии. М.: Медицина; 2001. С. 13-56).

Поступила 14.02. 2011
Принята в печать 21.03. 2011

ЭФФЕКТИВНОСТЬ И БЕЗОПАСНОСТЬ БЛОКАТОРА ГЛИКОПРОТЕИНОВЫХ РЕЦЕПТОРОВ IIb/IIIa МОНАФРАМА ПРИ КОРОНАРНОМ СТЕНТИРОВАНИИ ПАЦИЕНТОВ С ОСТРЫМ ИНФАРКТОМ МИОКАРДА

Э.И. Махиянова^{1,2*}, А.С. Галявич^{1,2}

¹ Казанский государственный медицинский университет. 420012, Татарстан, Казань, ул. Бутлерова, 49

² Межрегиональный клинико-диагностический центр. 420101, Татарстан, Казань, ул. Карбышева, 12а

Эффективность и безопасность блокатора гликопротеиновых рецепторов IIb/IIIa монофрама при коронарном стентировании пациентов с острым инфарктом миокарда

Э.И. Махиянова^{1,2*}, А.С. Галявич^{1,2}

¹ Казанский государственный медицинский университет. 420012, Татарстан, Казань, ул. Бутлерова, 49

² Межрегиональный клинико-диагностический центр. 420101, Татарстан, Казань, ул. Карбышева, 12а

Цель. Изучить эффективность и безопасность блокатора гликопротеиновых рецепторов IIb/IIIa монофрама у больных острым инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST (ОИМ СПССТ), перенесших коронарное стентирование.

Материал и методы. В исследование были включены 220 больных ОИМ СПССТ, разделенных на 2 группы. Первая группа — 109 больных, которым коронарное стентирование выполняли с введением монофрама. Вторую группу составили 111 больных, которым стентирование проводили без применения данного препарата. Всем больным проведена имплантация голометаллических стентов. В течение госпитализации учитывали смертельные исходы, случаи возникновения тромбоза стента, индивидуальной непереносимости, аллергических реакций, кровотечений.

Результаты. В группе монофрама отмечено 3 (2,75%) случая тромбоза стента, в группе контроля — 4 (3,6%). Отмечена хорошая переносимость монофрама у всех больных. Аллергических реакций, больших или малых кровотечений отмечено не было. Количество повторных инфарктов миокарда в течение 30 дней наблюдения было одинаковым в обеих группах.

Заключение. Применение монофрама при стентировании коронарных артерий у больных ОИМ СПССТ эффективно и безопасно.

Ключевые слова: острый инфаркт миокарда, коронарное стентирование, монофрам.

РФК 2011;7(4): 452-456

Efficacy and safety of glycoprotein IIb/IIIa blocker monofram in coronary stenting in patients with acute myocardial infarction

E.I. Makhiyanova^{1,2*}, A.S. Galyavich^{1,2}

Kazan State Medical University. Butlerova ul. 49, Kazan, Tatarstan, 420012 Russia

Interregional Clinical and Diagnostic Center. Karbysheva ul. 12a, Kazan, Tatarstan, 420101 Russia

Aim. To study of efficacy and safety of glycoprotein IIb/IIIa blocker monofram in acute ST-segment elevation myocardial infarction (STEMI) patients, underwent coronary stenting.

Material and methods. 220 STEMI patients were included in the trial; they were split into two groups. 109 patients of the first group were underwent coronary stenting with i/v monofram therapy. Coronary stenting without monofram therapy was performed in 111 patients of the second group. Bare metal stents were used in all patients. Deaths, stent thrombosis, individual intolerance, allergic reactions, bleeding were registered during hospitalization.

Results. There were 3 (2.75%) cases of stent thrombosis in monofram group and 4 (3.6%) ones - in the control group. Good tolerance of monofram was observed in all patients. There were no allergic reactions, major and minor bleedings. Reinfarction rate was similar in both groups during 30 days observational period.

Conclusions. Monofram therapy is effective and safe in acute STEMI patients underwent coronary stenting.

Key words: acute myocardial infarction, coronary stenting, monofram.

Rational Pharmacother. Card. 2011;7(4):452-456

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

Введение

Антагонисты (блокаторы) гликопротеиновых рецепторов IIb/IIIa (ГПР IIb/IIIa) — наиболее эффективные антитромбоцитарные агенты, влияющие на конечную и ключевую стадии агрегации тромбоцитов. Взаимодействие ГПР тромбоцитов со своими лигандами является основным моментом в процессе тромбообразования [1]. Каждый тромбоцит имеет на своей поверхности около 80 000 ГПР IIb/IIIa [2]. Блокаторы ГПР IIb/IIIa препятствуют взаимодействию фибриногена с ГПР IIb/IIIa, предотвращая дальнейшую агрегацию тромбоцитов и прогрессирование тромбоза [3]. На се-

годняшний день существуют несколько представителей данного класса препаратов.

Дополнительное назначение антагонистов ГПР IIb/IIIa, особенно абциксимаба, ассоциировано с улучшением реперфузии, сохранением функции левого желудочка и клинических исходов у пациентов после первичной коронарной ангиопластики [4-14].

В Российской Федерации был разработан аналог абциксимаба, созданный на основе моноклональных антител, препарат «Монафрам». Монафрам (ранее применявшееся название «фрамон») — первый отечественный антиагрегант группы ГПР IIb/IIIa, производимый совместно «Экспериментальным производством медико-биологических препаратов РКНПК» и фирмой ЗАО «Фрамон» [15, 16]. Действующее начало монофрама — F(ab')₂ — фрагменты мышинового моноантитела ФраМон, которое направлено против ГПР IIb/IIIa и способно ингибировать функциональную ак-

Сведения об авторах:

Махиянова Эльза Ильдаровна — аспирант кафедры факультетской терапии КазГМУ

Галявич Альберт Сарварович — д.м.н., профессор, заведующий той же кафедрой

тивность этого рецептора [15, 17-19]. Антитело ФраМон является оригинальным и отличается от моноантитела 7 E3, на основе которого создан абциксимаб; эти антитела взаимодействуют с разными эпитопами ГПР IIb/IIIa. Результаты, полученные при исследовании антиагрегационных эффектов монофрама *in vitro* и при внутривенном введении, показали, что по способности ингибировать агрегацию тромбоцитов монофрам не уступает абциксимабу. Согласно имеющимся данным, применение монофрама более чем в 3 раза (с 11 % до 3 %) снижает количество неблагоприятных исходов у больных высокого риска, которым проводится ангиопластика. Продemonстрирована относительно низкая частота таких побочных эффектов, как кровотечения, тромбоцитопения, иммунный ответ, отсутствие аллергических реакций [15].

На сегодняшний день имеется небольшое количество исследований по применению монофрама у больных острым коронарным синдромом (ОКС).

Целью работы являлось изучение эффективности, безопасности применения монофрама, его переносимости у больных острым инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST (ОИМ СПсСТ), которым было проведено стентирование коронарных артерий.

Материал и методы

В исследование были включены 220 больных с ОИМ СПсСТ.

Критерии включения в исследование: 1) ОИМ СПсСТ; 2) стентирование инфаркт-связанной артерии, проводимое в острую стадию ИМ СПсСТ.

Критерии невключения: 1) баллонная ангиопластика сосуда без имплантации стента; 2) ангиопластика коронарных артерий в анамнезе; 3) операции на сердце в анамнезе; 4) впервые выявленные либо давностью менее 5 лет онкологические заболевания; 5) постоянная форма фибрилляции (трепетания) предсердий; 6) состояния (заболевания), характеризующиеся повышенным риском кровотечения (активное внутреннее кровотечение, большие хирургические операции в последние 2 мес; геморрагический диатез).

Всеми больными до проведения ангиопластики было подписано информированное согласие на участие в исследовании.

Всем больным, участвовавшим в исследовании, в острую стадию инфаркта миокарда проводилась чрескожная транслюминальная коронарная ангиопластика (ЧТКА) с имплантацией голометаллических стентов. До проведения ангиопластики пациенты обеих групп принимали ацетилсалициловую кислоту (АСК) (250-500 мг/сут), нагрузочную дозу клопидогрела (плавикс в дозе 300-600 мг/сут). Прием данных антиагрегантов (АСК 100 мг/сут, клопидогрел 75 мг/сут) продолжался в течение всей госпитализации.

Пациенты были разделены на 2 группы. Первая группа — 109 больных (35 женщин, 74 мужчин), которым коронарное стентирование выполняли с введением монофрама.

Пациентам первой группы монофрам вводили внутривенно в дозе 0,25 мг/кг в 10-20 мл физиологического раствора в течение нескольких минут перед ЧТКА. В группе больных, которым стентирование выполнялось с применением монофрама, гепарин вводили перед началом процедуры в виде болюса (4000 ЕД) с последующим его дробным введением до достижения активированного времени свертывания (АВС) 200-300 с. В процессе ангиопластики измеряли АВС и при значениях АВС менее 200 с болюсно вводили гепарин (12-20 ЕД/кг). После ангиопластики введение гепарина прекращали. Устройство доступа удаляли из бедренной артерии не позже 6 ч после процедуры, участок доступа прижимали, прикладывая давящий валик.

Вторую группу (контроль) составили 111 больных (30 женщин, 81 мужчина), которым стентирование коронарных артерий проводили без применения данного препарата. Инфузия гепарина продолжалась в течение 16-24 ч.

Все больные в течение первых 2-3 сут наблюдались в блоке интенсивной терапии. Осуществлялось мониторирование артериального давления (АД), электрокардиограммы, частоты сердечных сокращений (ЧСС), температуры тела, проводилось физикальное обследование, в том числе оценка возникновения геморрагий, аллергических проявлений, случаев индивидуальной непереносимости. Далее эти показатели контролировались в течение всего периода госпитализации.

Проводились следующие лабораторные исследования:

- общий анализ крови, в том числе подсчет количества эритроцитов, лейкоцитов, тромбоцитов; определение гематокрита, уровня гемоглобина (при поступлении в стационар, после ЧТКА, в течение госпитализации, перед выпиской);

- биохимический анализ крови, включая исследование липидного спектра (холестерин общий, липопротеиды низкой плотности (ЛПНП), липопротеиды высокой плотности, триглицериды), уровня креатинина, мочевины (при поступлении в стационар, в течение госпитализации, перед выпиской);

- определение маркеров некроза миокарда: тропонин I (при поступлении в стационар, далее в динамике);

- гемокоагулологические тесты — активированное частичное тромбопластиновое время (АЧТВ) (при поступлении в стационар, через 24 ч, в течение госпитализации, перед выпиской), АВС (в ходе ЧТКА).

После проведения ЧТКА больные находились под наблюдением в течение периода госпитализации. Оценивалась переносимость монофрама, учитывались

Табл. 1. Характеристика включенных в исследование пациентов (M±SD)

Параметр	Группа монофрама	Контрольная группа	p
Возраст, годы	61,24±12,18	58,08±11,36	нд
Индекс массы тела, кг/м ²	27,45±4,12	27,57±4,89	нд
Систолическое АД, мм рт.ст.	141,56±26,75	139±26,3	нд
Диастолическое АД, мм рт.ст.	86,73±16,3	84,16±14,84	нд
ЧСС, уд/мин	78,3±14,81	76,11±18,65	нд
Время от начала болевого приступа до госпитализации, мин	224,82±181,03	199,504±115,48	нд
Время от момента госпитализации до начала ЧТКА, мин	95,37±125,76	94,02±139,87	нд
Тромбоциты, количество клеток × 10 ⁹ /л	205,19±47,05	205,37±57,62	нд
Эритроциты, количество клеток × 10 ¹² /л	4,45±0,59	4,38±0,67	нд
Гемоглобин, г/л	138,82±18,41	138,64±15,62	нд
Лейкоциты, количество клеток × 10 ⁹ /л	11,12±4,16	12,31±4,11	0,032
Тропонин I, нг/л	137,69±64,76	88,97±73,11	нд
АЧТВ, сек	107,89±74,58	112,85±72,89	нд
Креатинин, мкмоль/л	89,12±31,03	84,11±26,53	нд
ЛПНП, ммоль/л	3,88±1,28	3,78±1,02	нд

случаи возникновения тромбоза стента, кровотечения, аллергических реакций.

В течение госпитализации оценивались смертельные исходы, случаи возникновения тромбоза стента, индивидуальной непереносимости, аллергических реакций, кровотечений.

Статистическую обработку данных проводили с помощью программы Microsoft Excel. Достоверность различий между количественными показателями определяли с помощью критерия t-Стьюдента для средних величин.

Результаты

Основные клинические показатели больных обеих групп приведены в табл. 1. По всем показателям, включая пол, возраст, данные общего и биохимического анализа крови, исследуемые группы не различались.

В группе применения монофрама в течение госпитализации имели место 2 смертельных исхода: 1) больной (мужчина, 78 лет) ОИМ нижней стенки левого желудочка (ЛЖ) с распространением на правый желудочек, осложненный кардиогенным шоком, полной синоатриальной блокадой с замещающим ритмом из атриовентрикулярного соединения, умер в течение первых сут после стентирования правой коронарной артерии (ПКА); на аутопсии выявлен разрыв миокарда с развитием гемотампонады; 2) больная (76 лет) ОИМ передне-боковой стенки ЛЖ, осложненный кардиогенным шоком, отёком легких; умерла через несколько ч после стентирования передней межжелудочковой ветви

(ПМЖВ); на аутопсии выявлен разрыв миокарда с развитием гемотампонады.

В течение госпитализации в группе применения монофрама отмечены 3 случая тромбоза стента, диагностика которого основывалась на клинической картине и результатах коронароангиографии (КАГ) (наличие тромботических масс в области ранее установленного стента, снижение (отсутствие) кровотока в стентированной коронарной артерии): 1) тромбоз стента ПМЖВ, возникший на восьмой день после стентирования, в связи с чем проведена баллонная ангиопластика (БАП) ПМЖВ; 2) тромбоз стента ПМЖВ, возникший на четвертые сут после стентирования ПМЖВ, в связи с чем проведено рестентирование с введением монофрама; 3) тромбоз стента ПМЖВ, возникший на пятый день после стентирования, — проведена БАП, рестентирование ПМЖВ.

В группе ангиопластики без введения монофрама в течение госпитализации имели место 4 случая тромбоза стента: 1) тромбоз стента огибающей артерии (ОА), возникший через несколько ч после стентирования, в связи с чем проведена баллонная ангиопластика ОА; 2) тромбоз стента ПКА, возникший на третий день после стентирования ПКА, — проведена БАП ПКА; 3) тромбоз стента ПМЖВ, возникший через несколько ч после стентирования, — проведено рестентирование ПМЖВ; 4) тромбоз стента ПКА, возникший через несколько часов после стентирования ПКА, — произведена экстракция тромба.

Переносимость монофрама была хорошей у всех больных. Случаев аллергических реакций на его вве-

дение не наблюдалось. Больших, малых кровотоков не отмечено.

На 30-дневном сроке после ИМ в каждой из групп имел место 1 случай госпитализации по поводу повторного ИМ. Пациентка (женщина, 55 лет) с ИМ передне-боковой стенки левого желудочка, по поводу которого было проведено стентирование ПМЖВ с введением монофрама, была госпитализирована в связи с повторным ИМ передне-боковой стенки в ту же клинику, где проводилось первоначальное коронарное вмешательство. Согласно результатам повторной КАГ, ранее установленный стент проходим. У пациента (мужчина, 45 лет) с ИМ нижне-боковой стенки левого желудочка, в связи с чем было проведено стентирование ОА, попытки реканализации ПКА, а также повторная БАП ОА (вследствие острого тромбоза стента, развившегося через несколько часов после коронарного стентирования), в течение 30-дневного периода имел место повторный ИМ. Оценить состояние коронарного русла при повторном ИМ не представляется возможным в виду госпитализации пациента в клинику без возможности проведения КАГ.

Обсуждение результатов

Исследования по изучению эффективности блокаторов ГПР IIb/IIIa ведутся с начала 90-х годов. Первым изученным препаратом был абциксистаб. Среди блокаторов ГПР IIb/IIIa наилучшие результаты в клинических испытаниях при проведении ангиопластики коронарных артерий были получены при использовании абциксистаба [4,5]. Применительно к тирофибану, эптифибатида имеются данные исследований RESTORE, ESPRIT [6,7]. В крупные многоцентровые рандомизированные исследования EPIC, EPILOG, CAPTURE были включены более десяти тыс пациентов. В исследовании EPIC выявлено, что абциксистаб значительно снижает риск развития тромботических осложнений после ангиопластики коронарных артерий [8]. Доказана высокая эффективность абциксистаба при экстренной ангиопластике, выполненной на фоне острого инфаркта

миокарда (исследование CAPTURE) [9]. В исследовании EPISTENT [10], в котором сравнивалась эффективность стентирования с применением абциксистаба, стентирования и стандартной антиагрегантной терапии, ангиопластики с введением абциксистаба, выявлено, что данный антагонист ГПР IIb/IIIa снижает риск развития тромботических осложнений на сроке 30 дн после вмешательства. Исследование TARGET, в котором проводилось прямое сравнение абциксистаба и тирофибана при проведении ЧТКА у стабильных больных и у пациентов с ОКС [14], показало, что абциксистаб превосходит по эффективности тирофибан.

В результате клинических испытаний монофрама при ангиопластике высокого риска, включавших больных ОКС, ОИМ, нестабильной стенокардией, стенокардией напряжения, выявлено, что введение монофрама снижает число неблагоприятных исходов в течение первых сут, первого мес и на сроке 6 мес после вмешательства [16]. Применение монофрама не вызывало индивидуальной непереносимости, аллергических реакций, геморрагических осложнений [16].

Наше исследование, включавшее больных ОИМ СПсСТ, которым в острый период заболевания производилось стентирование инфаркт-зависимой артерии, показало, что применение монофрама было эффективно, не вызывало индивидуальной непереносимости, аллергических реакций, геморрагических осложнений.

Заключение

Внутривенное введение монофрама в дозе 0,25мг/кг не вызвало аллергических реакций, геморрагических осложнений. Частота тромбоза стента в группе контроля составила 3,6% по сравнению с 2,75% в группе применения монофрама. Количество повторных инфарктов миокарда на 30-дневном сроке наблюдения было одинаково в обеих группах (по одному случаю в каждой группе). Полученные данные свидетельствуют, что применение монофрама при стентировании коронарных артерий у больных ОИМ СПсСТ эффективно и безопасно.

Литература

1. Pearson T.A., Blair S.N., Daniels S.R. et al. AHA guidelines for primary prevention of cardiovascular disease and stroke: 2002 update; consensus panel guide to comprehensive risk reduction for adult patients without coronary or atherosclerotic vascular diseases. *Circulation* 2002; 106: 388-91.
2. Wagner C.L., Neblock D.S., Weisman H.F., Collier B.S., Jordan R.E. Analysis of GPIIb/IIIa receptor number by quantification of 7E3 binding to human platelets. *Blood*. 1996;88: 907-914.
3. De Jong M.J., Wright S.L. New adjunctive therapy for ischemic syndromes. *Crit Care Nurs Clin North Am* 1999;11: 355-371.
4. Collier B.S. Anti-GPIIb/IIIa drugs: current strategies and future directions. *Thromb Haemost* 2001;86: 427-443.
5. Brown D.L., Fann C.S., Chang C.J. Meta-analysis of effectiveness and safety of abciximab versus eptifibatide or tirofiban in percutaneous coronary intervention. *Am J Cardiol* 2001;87: 537-541.
6. The RESTORE investigators. Effects of platelet glycoprotein IIb/IIIa blockade with tirofiban on adverse cardiac events in patients with unstable angina or acute myocardial infarction undergoing coronary angioplasty. *Circulation* 1997;96: 1445-53.
7. The ESPRIT investigators. Novel dosing regimen of eptifibatide in planned coronary stent implantation (ESPRIT): a randomized, placebo-controlled trial. *Lancet* 2001;356:2037-44.
8. Moliterno D.J., Califf R.H., Ageirre F.V. EPIC Investigators. Use of monoclonal antibody directed against the platelet glycoprotein IIb/IIIa receptor in high-risk coronary angioplasty. *N Engl J Med* 1994;330: 956-61.
9. The CAPTURE Investigators. Randomized placebo controlled trial of abciximab before and during coronary intervention in refractory unstable angina: the CAPTURE study. *Lancet* 1997; 349: 1429-1435.
10. The EPISTENT Investigators. Randomized placebo controlled and balloon-angioplasty-controlled trial to assess safety of coronary stenting with use of platelet glycoprotein IIb/IIIa binding. *Lancet* 1998; 352: 87-92.
11. Neumann F.J., Blasini R., Schmitt C., et al. Effect of glycoprotein IIb/IIIa receptor blockade on recovery of coronary flow and left ventricular function after placement of coronary-artery stents in acute myocardial infarction. *Circulation* 1998;98: 2695-2701.
12. Montalescot G., Barragan P., Wittenberg O., et al. Platelet glycoprotein IIb/IIIa inhibition with coronary stenting for acute myocardial infarction. *New Engl J Med* 2001;344:1895-1903.
13. Antoniucci D., Rodriguez A., Hempel A., et al. A randomized trial comparing primary infarct artery stenting with or without abciximab in acute myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol* 2003;42: 1879-1885.
14. The TARGET investigators. Comparison of two platelet IIb/IIIa inhibitors, tirofiban and abciximab, for the prevention of ischemic events with percutaneous coronary revascularization. *N Engl J Med* 2001;344: 1888-94.
15. Mazurov A.V., Pevzner D.V., Vlasik T.N., Ruda M.Ia. Antiplatelet effects of glycoproteins IIb-IIIa antagonist monofram. *Russ Fiziol Zh Im I M Sechenova* 2004;90(5):586-99. Russian (Мазуров А.В., Певзнер Д.В., Власик Т.Н., Руда М.Я. Антитромбоцитарные эффекты антагониста гликопротеинов IIb/IIIa Монафрама. *Российский физиологический журнал им. И.М. Сеченова* 2004;90 (5): 586-99).
16. Mazurov A.V., Pevzner D.V., Staroverov I.I. et al. Results of clinical trials of a novel glycoprotein IIb-IIIa antagonist framon in high-risk coronary angioplasty. *Kardiologiya* 2005;45(5):4-12. Russian (Мазуров А.В., Певзнер Д.В., Староверов И.И. и др. Результаты клинических испытаний нового антагониста гликопротеинов IIb/IIIa монафрама при коронарной ангиопластике высокого риска. *Кардиология* 2005;5: 4-12).
17. Mazurov A.V., Pevzner D.V., Khaspekova S.G. et al. Inhibition of thrombocyte aggregation by F(ab')₂-fragments of monoclonal antibodies FraMon (CRC64) to glycoproteins IIb-IIIa. *Ter Arkh* 2001;73(9):66-73. Russian (Мазуров А.В., Певзнер Д.В., Хаспекова С.Г. и др. Ингибирование агрегации тромбоцитов F(ab')₂-фрагментами моноклонального антитела ФраМон (CRC64) против гликопротеидов IIb/IIIa. Исследование in vitro при введении здоровым добровольцам. *Тер арх* 2001;73: 66-73).
18. Mazurov A.V., Pevzner D.V., Semenov A.V. et al. Pharmacodynamics, safety, and clinical effects of a novel glycoprotein IIb/IIIa antagonist framon during high risk coronary angioplasty. *Kardiologiya* 2002;42(6):8-17. Russian (Мазуров А.В., Певзнер Д.В., Семенов А.В. и др. Фармакодинамика, безопасность и клинические эффекты нового антагониста гликопротеидов IIb/IIIa фрамона при коронарной ангиопластике высокого риска. *Кардиология* 2002;42: 8-17).
19. Mazurov A.V., Pevzner D.V., Antonova O.A. et al. Safety, inhibition of platelet aggregation and pharmacokinetics of F(ab')₂ fragments of the anti-glycoprotein IIb/IIIa monoclonal antibody FRaMon in high-risk coronary angioplasty. *Platelets* 2002;13: 465-477.

Поступила 09.03.2011

Принята в печать 28.03.2011

ВЛИЯНИЕ ФЕРРОТЕРАПИИ НА ТЕЧЕНИЕ ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНИ СЕРДЦА, СОЧЕТАЮЩЕЙСЯ С ЖЕЛЕЗОДЕФИЦИТОМ ЛЕГКОЙ СТЕПЕНИ У МУЖЧИН

Н.С. Белоусова^{1*}, Л.В. Фролова², Г.Э. Черногорюк³, Л.И. Тюкалова³

¹ Кемеровский областной клинический противотуберкулезный диспансер.

650036, Кемерово, пр. Химиков, 5

² Анжеро-Судженский центр профпатологии.

652477, Кемеровская область, Анжеро-Судженск, ул. Ленина, 5

³ Сибирский государственный медицинский университет. 634050, Томск, Московский тракт, 2

Влияние ферротерапии на течение ишемической болезни сердца, сочетающейся с железодефицитом легкой степени у мужчин

Н.С. Белоусова^{1*}, Л.В. Фролова², Г.Э. Черногорюк³, Л.И. Тюкалова³

¹ Кемеровский областной клинический противотуберкулезный диспансер. 650036, Кемерово, пр. Химиков, 5

² Анжеро-Судженский центр профпатологии. 652477, Кемеровская область, Анжеро-Судженск, ул. Ленина, 5

³ Сибирский государственный медицинский университет. 634050, Томск, Московский тракт, 2

Цель. Оценить влияние ферротерапии на течение ишемической болезни сердца (ИБС) при железодефицитной анемии (ЖДА) легкой степени и латентном дефиците железа (ДЖ).

Материал и методы. Наблюдали 80 мужчин-шахтеров (51±7,9 лет), работающих в угледобыче. Из них 28 больных со стенокардией в сочетании с ЖДА легкой степени, 23 пациента с перенесенным инфарктом миокарда в сочетании с ЖДА легкой степени и 29 — со стенокардией и дефицитом железа. ДЖ диагностировали при концентрации железа в плазме крови ≤12 мкг/л, ЖДА — при уровне гемоглобина <130 г/л. Минимальный уровень гемоглобина у пациентов был 107 г/л. Сравнивали клинические характеристики ИБС до и после трехнедельного курса лечения препаратом железа в индивидуально подобранной дозе.

Результаты. ДЖ и ЖДА легкой степени у больных ИБС усиливали стенокардию, увеличивали эктопическую активность миокарда. Прием препаратов железа и соблюдение режима питания с восстановлением показателей обмена железа уменьшали частоту, длительность, интенсивность стенокардии, снижали потребление нитроглицерина, увеличивали толерантность к физическим нагрузкам.

Заключение. Нормализация уровней гемоглобина и железа в плазме при ЖДА легкой степени и железа в плазме при латентном ДЖ у больных ИБС способствует уменьшению отеков, одышки, снижению частоты сердечных сокращений. Это обеспечивается при лечении индивидуально рассчитанной курсовой дозой элементарного железа, что дает клинический результат и минимизирует побочные проявления.

Ключевые слова: ишемическая болезнь сердца, стенокардия, железодефицитная анемия, гемоглобин, ферротерапия.

РФК 2011;7(4):457–462

Effect of ferrotherapy on course of ischemic heart disease associated with mild iron deficiency in men

N.S. Belousova^{1*}, L.V. Frolova², G.E. Chernogoryuk³, L.I. Tyukalova³

¹ Kemerovo Regional Clinical TB Dispensary. Khimikov pr. 5, Kemerovo, 650036 Russia

² Anzhero-Sudzhensk Occupational Diseases Center. Lenina ul. 5, Anzhero-Sudzhensk, Kemerovo Region, 652477 Russia

³ Siberian State Medical University. Moskovsky trakt 2, Tomsk, 634050 Russia

Aim. To assess effect of ferrotherapy on course of ischemic heart disease (IHD) associated with mild iron deficiency anemia (IDA) and latent iron deficiency (ID).

Material and methods. 80 male patients, coal miners, aged 51±7.9 years, were observed. 28 patients had angina pectoris associated with the mild IDA, 23 patients experienced myocardial infarction accompanied by the mild IDA and 29 patients had angina with latent ID. Latent ID was defined in case of iron plasma level ≤12 µg/l, IDA was diagnosed in case of hemoglobin level <130 mg/l. The minimal hemoglobin level observed in patients was 107g/l. ICD clinical characteristics were compared before and after 3-week iron-based treatment in individualized doses.

Results. Latent ID and mild IDA aggravated angina and increased ectopic myocardial activity in patients with IHD. Iron-based therapy with appropriate nutrition reduced angina attacks frequency, duration and intensity, decreased nitroglycerin consumption and increased exercise tolerance.

Conclusion. Normalization of haemoglobin level and iron plasma concentration in the mild IDA as well as normalization of iron plasma concentration in ID in patients with IHD reduces edema and dyspnea, decreases heart rate. These effects are provided due to the treatment with elementary iron in individualized course dose, which improves clinical status and minimizes the adverse reactions.

Key words: ischemic heart disease, angina, iron deficiency anemia, hemoglobin, ferrotherapy.

Rational Pharmacother. Card. 2011;7(4):457–462

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author): Natasha1belousova@yandex.ru

Сердечно-сосудистые заболевания являются приоритетным направлением в политике здравоохранения, поскольку их причины кроются в сложном взаимодействии таких факторов, как социально-экономиче-

ский статус, воздействие окружающей среды и отношение к здоровью. Известна зависимость между уровнем гемоглобина и смертностью при ишемической болезни сердца (ИБС). Самый низкий риск смертности отмечен у мужчин с гемоглобином от 140 до 170 г/л, при этом выявлена взаимосвязь анемии с частотой госпитализаций по поводу сердечно-сосудистой патологии [1, 2]. При многососудистом поражении коронарных артерий отмечены наиболее низкие показатели гемоглобина, гематокрита и эритроцитов, средней концентрации гемоглобина в эритроците (МСНС), сывороточного железа, трансферрина и общей железосвязывающей способности сыворотки (ОЖСС) [3–5]. Среди всех анемий наибольший удельный вес составляют железодефицитные анемии (ЖДА). Дефицит

Сведения об авторах:

Белоусова Наталья Сергеевна — терапевт-кардиолог, Кемеровский областной клинический противотуберкулезный диспансер, Центральная городская больница Анжеро-Судженска

Фролова Людмила Юрьевна — главный врач Анжеро-Судженского центра профпатологии

Черногорюк Георгий Эдинович — д.м.н., профессор, зав. кафедрой госпитальной терапии с курсом физической реабилитации и спортивной медицины СибГМУ

Тюкалова Людмила Ивановна — д.м.н., профессор, зав. кафедрой поликлинической терапии СибГМУ

железа встречается и у больных ИБС, однако не часто констатируется и выносится в окончательный диагноз, если концентрация гемоглобина не снижается до уровня 100-110 г/л. Вместе с тем, E. Savusoglu с соавт. установили, что уровень гемоглобина является независимым фактором летальности в течение 24 мес после острого инфаркта миокарда. Авторами показано, что при уровне гемоглобина менее 130 г/л число выживших было значительно меньше по сравнению с пациентами, у которых этот показатель был выше [6]. В связи с этим представляет научный и практический интерес изучение взаимосвязи клинических проявлений ИБС при железодефицитных состояниях легкой степени и влиянии коррекции обмена железа на клиническое течение ИБС.

Цель исследования — оценка влияния терапии препаратами железа на течение ИБС при железодефицитной анемии легкой степени и латентном дефиците железа у мужчин.

Материал и методы

В исследование включены мужчины, работающие в угледобыче (n=80), находившиеся на стационарном лечении в терапевтическом отделении МУЗ «Центральная городская больница» г. Анжеро-Судженска по поводу ИБС и имевшие латентную форму или легкую степень ЖДА. Пациенты наблюдались в период с 2005 по 2008 г.

Критериями включения в исследование были мужской пол, возраст от 35 до 68 лет, согласие пациента на включение в исследование, наличие одной из форм ИБС: безболевой, стенокардии напряжения функциональный класс (ФК) I-III, постинфарктного кардиосклероза (ПИКС).

Критерии исключения из исследования: больные с пороками сердца, заболеваниями миокарда, острыми или обострением хронических заболеваний, перенесшие острое кровотечение, серьезную операцию или травму крупных костей или внутренних органов, онкологические больные, с тяжелой почечной и сердечной, печеночной недостаточностью, с обострением язвенного колита и язвенной болезнью желудка, гемофилией, туберкулезом, стенокардией ФК IV.

Анемию диагностировали согласно классификации Всемирной Организации Здравоохранения при уровне гемоглобина у мужчин ниже 130 г/л и эритроцитов менее $4,5 \times 10^{12}/л$ [7]. Латентный железодефицит диагностировали при уровне концентрации железа в плазме крови 12 мкг/л и менее. Дефицит железа был связан с алиментарным фактором. Указанный ниже комплекс обследования проводили до и после ферротерапии (через 3 нед лечения препаратом железа). Всем пациентам проводили нижеперечисленные исследования:

1. Анализ капиллярной крови с определением количества эритроцитов, концентрации гемоглобина (Hb), уровня гематокрита, эритроцитарных индексов: показатель среднего объема эритроцита (MCV), среднего содержания гемоглобина в эритроците (MCH), MCHC на гематологическом анализаторе «HEMOLUX 19» с использованием оригинальных расходных материалов.

2. Количественное определение сывороточного железа (СЖ), ОЖСС, коэффициент насыщения трансферрина железом (КНТ) в сыворотке крови проводилось на биохимическом анализаторе «Stat Fax 3300» (США) при использовании наборов реагентов для клинической биохимии производства «Vital Diagnostics». Определение ферритина проводилось на иммуноферментном анализаторе «Stat Fax 2100» (США) с использованием диагностической тест-системы «Ферритин-ИФА-Бест» производства ЗАО «Вектор-Бест».

3. Регистрация электрокардиограммы (ЭКГ) в 12 стандартных отведениях ($V=50$ мм/с) в положении лежа после 10-минутного пребывания в покое на цифровом 3-канальном аппарате «Fukuda» (Япония). Гипертрофия миокарда левого желудочка (ГЛЖ) определялась по критериям Socolowa-Lyon.

4. Суточное мониторирование ЭКГ по Холтер (СМ ЭКГ) проводилось в госпитальных условиях. Запись и обработку сигнала осуществляли в соответствии с рекомендациями Рабочей группы Европейского Кардиологического Общества и Северо-Американского общества стимуляции и электрофизиологии (1996).

5. Структурно-функциональное состояние сердца исследовалось на эхокамере «Алока-2000» с фазово-электронным датчиком 3,5 МГц. Ультразвуковое исследование в В- и доплер-режимах выполняли в положении лежа на левом боку по общепринятой методике, предложенной в 1980 г. Американской ассоциацией эхокардиографии (ASE) [8].

6. Тест с 6-минутной ходьбой в соответствии со стандартным протоколом [9].

Пациенты были разделены на три группы. Первая включала 28 больных стенокардией в сочетании с ЖДА легкой степени, 2-я — больных ПИКС в сочетании с ЖДА легкой степени (n=23); 3-я группа состояла из 29 больных со стенокардией и дефицитом железа (латентной формой ЖДА). Диагностика ИБС проводилась в соответствии с Национальными рекомендациями ВНОК [10]. Терапия стенокардии и хронической сердечной недостаточности (ХСН) включала аспирин 125 мг/сут, симвастатин (Вазилип, KRKA, Словения) в дозе 10-20 мг/сут, метопролол (Эгилок, Egis, Венгрия) в дозе 25-100 мг/сут, эналаприл (Эднит, Gedeon Richter, Венгрия) и другие средства по показаниям. Лечение пациентов ИБС в сочетании с дефицитом железа (ДЖ) имеет свои особенности: перегрузка железом счи-

тается фактором, способствующим прогрессированию атеросклероза и повышающим риск инфаркта миокарда [11]. Порог токсичности железа для человека составляет 200 мг/сутки [12]. Количество препарата железа, необходимое на курс лечения для каждого пациента, рассчитывали по оригинальной методике с учетом содержания в препарате элементарного железа и степени анемии. Принцип расчета базировался на сопоставлении имеющегося у пациента дефицита железа с должными показателями. Курсовую дозу (А) элементарного железа (Fe мг) для каждого больного рассчитывали по формуле $A=0,34M(HbN-HbB)+DFe$, где А — курсовая доза, мг; коэффициент $0,34=0,0034 \times 0,1 \times 1000$ (где 0,0034 — содержание железа в гемоглобине; 0,1 — общий объем крови в процентах от массы тела у мужчин; 1000 — коэффициент пересчета грамм в миллиграммы) М — масса тела больного, кг; HbN — целевое значение гемоглобина в г/л для мужчин, принималось за 160 г/л, HbB — содержание гемоглобина в крови у больного, действительный уровень гемоглобина в г/л; DFe — содержание депонированного железа в мг (количество запасов железа у мужчин должно составлять 500 мг/кг при массе тела более 35 кг). Длительность приема рассчитывалась по формуле: $A(мг)/100мг=N(дней)$. Лечение анемии проводилось приемом внутрь сульфата железа (Сорбифер Дурулес, Egis, Венгрия) с содержанием в таблетке 100 мг элементарного железа и 60 мг аскорбиновой кислоты по 1 таблетке 1 раз/день за 30 мин до еды с соблюдением рекомендаций по питанию [13].

Статистическая обработка данных проводилась с использованием пакета программ STATISTICA 6.1 (StatSoft Inc., США). Данные представлены средним значением (М) и стандартным отклонением (SD). Статистические различия в связанных группах оценивали непараметрическим критерием Вилкоксона. Для выявления связи признаков применялся корреляционный анализ по Спирмену. Пороговый уровень статистической значимости: $p < 0,05$.

Результаты

Клиническая характеристика больных представлена в табл. 1. Средний возраст пациентов составил $51 \pm 7,9$ лет. Пациенты, включенные в исследования, имели чаще стенокардию второй градации ФК — 70% больных. У 23,5% пациентов была стенокардия III ФК, у 6,5% — I ФК. У всех больных анемия была диагностирована впервые в госпитальных условиях. Анемия в 1-ой и 2-й группах была железodefицитной легкой степени. 3-я группа характеризовалась снижением уровня ферритина и железа в плазме (табл. 2). Пациенты в течение $4,3 \pm 2,1$ лет получали терапию, включающую следующие группы препаратов: бета-

Табл. 1. Клиническая характеристика исследуемого контингента (М±SD)

Показатель	Группа 1 (n= 28)	Группа 2 (n=23)	Группа 3 (n=29)
Индекс массы тела, кг/м ²	29,9±2,9	27,8±2,9	26,9±1,03
САД, мм рт.ст.	167±16	164,9±15,8	146,6±19,9
ДАД, мм рт.ст.	100,8±9,9	92,6±8,2	86,4±9,4
ЧСС, уд/мин	88,3±2,4	122±20	92±1,7
Холестерин, ммоль/л	5,9±1,17	5,87±1,08	5,7±0,83
Триглицериды, ммоль/л	2,57±0,64	3,0±0,4	2,5±0,51
Глюкоза, ммоль/л	4,7±0,89	4,7±0,4	5,1±0,42
Длительность ИБС, годы	3,5±1,4	6,2±2,4	6,06±2,8
Стенокардия %	100	100	100
ФК ХСН по классификации NYHA, n (%)	I – 14 (50%) II – 13(48%) III – 1 (2%)	I – 2 (9%) II – 2 (52%) III – 9 (39%)	I – 5 (17%) II – 20(69%) III – 4 (14%)
Длительность ХСН, годы	2,3±0,74	4,6±0,15	4,2±1,36
Проводимая терапия			
Ингибиторы АПФ%	100	100	100
Антиагреганты%	100	100	100
Статины %	83	100	90
Нитраты%	100	100	100
Диуретики %	15	47	5
Бета-адреноблокаторы %	100	100	100

САД — систолическое артериальное давление; ДАД — диастолическое артериальное давление; ЧСС — частота сердечных сокращений; ИБС — ишемическая болезнь сердца; ФК — функциональный класс; ХСН — хроническая сердечная недостаточность; АПФ — ангиотензин превращающий фермент

адреноблокаторы — 100% пациентов, антиагреганты — 100%, статины — 91%, нитраты — 100%, диуретики — 33%, ингибиторы АПФ — 100%. При СМ ЭКГ у 32 (40,2%) пациентов отмечались нарушения ритма и проводимости: внутрижелудочковые блокады, атриовентрикулярная блокада 1 степени, предсердные и желудочковые экстрасистолы. Частота предсердных экстрасистол при СМ ЭКГ соотносилась отрицательной связью с концентрацией гемоглобина ($r=-0,27$; $p=0,006$), железа ($r=-0,26$; $p=0,008$) и ферритина плазмы крови ($r=-0,21$; $p=0,03$). Выявлена обратная связь атриовентрикулярных блокад с уровнем гемоглобина ($r=-0,26$; $p=0,008$). Величина депрессии сегмента ST в выявленных эпизодах СМ ЭКГ имела обратную связь с концентрацией гемоглобина ($r=-0,61$; $p=0,0001$), железа ($r=-0,6$; $p=0,0001$) и ферритина в плазме крови ($r=-0,59$; $p=0,0001$). Масса миокарда левого желудочка связана отрицательным соотношением с концентрацией гемоглобина, железа и ферритина плазмы крови: в 1-й группе ($r=-0,49$; $p=0,0001$); 2-й группе ($r=-0,55$; $p=0,00001$); в 3-й группе ($r=-0,40$;

Табл. 2. Влияние коррекции показателей эритрона и обмена железа на характеристики сердечно-сосудистой системы при ишемической болезни сердца (М±SD)

Показатель	Группа 1 (n=28)		Группа 2 (n=23)		Группа 3 (n=29)	
	до лечения	после лечения	до лечения	после лечения	до лечения	после лечения
Гемоглобин г/л	114,0±1,8	139,7±1,3***	111,7±4,2	141,1±8,3***	138,4±5,8	145±4,9**
Железо в плазме крови, мкг/л	7,4±1,2	15,3±0,3***	7,09±1,7	18,2±3,9***	10,2±1,6	17,2±2,8***
Частота сердечных сокращений, уд/мин	88±2	75±1***	122±2	90±8***	92±2	61±1***
Длительность приступов стенокардии (мин)	12,0±1,0	0,8±0,4***	9,9±5,9	1,1±2,2***	3,9±1,0	0,2±0,1**
Частота эпизодов стенокардии (за 1 сут у одного пациента)	5,4±0,3	0,05±0,02***	4,1±3,0	0,4±0,9***	0,38±0,09	0,07±0,05**
Тест 6-мин ходьбы (м)	434±11	508±10***	374±73	462±52***	343±8	479±8***
Депрессия ST, мм	2,4±0,6	1,3±0,5***	2,5±0,6	1,4±0,4***	1,8±0,4	0,46±0,56**
Экстрасистолы желудочковые, п/сутки	551±432	195±116***	1537±189	316±101	326±180	78±10***
Экстрасистолы наджелудочковые п/сутки	299±189	43±65***	434±25	90±61***	176±20	30±4***
Фракция выброса левого желудочка, %	57±4,9	60,1±4,2**	56,7±4,7	63,0±4,9***	60,8±5,4	67,5±5,2***
Индекс массы миокарда левого желудочка, г/м ²	118,6±20,5	111,0±18,1***	105,6±17,8	103,2±19**	103,4±18,4	101,5±19,2***
E/A	0,94±0,05	1,0±0,05***	0,9±0,05	0,99±0,05**	0,92±0,04	1,0±0,04***

*p<0,01; **p<0,001; ***p<0,0001

E/A – отношение пиковых скоростей трансмитрального кровотока в фазу раннего и позднего наполнения

p=0,00004). В результате приема препарата железа в течение трех нед и соблюдения пищевого регламента у всех пациентов нормализовались показатели эритрона и обмена железа (табл. 2).

Обсуждение результатов

Авторы, изучавшие выраженность симптомов ИБС при хронической анемии по сравнению с пациентами без анемии, показали, что у последних в 1,5 раза реже возникают приступы за грудины боли и существенно ниже потребность в приеме лекарственных препаратов для их купирования, но в данных работах лечения у больных анемии не проводилось [16–19]. В проведенном исследовании после лечения сидеропенического синдрома у пациентов ИБС улучшались показатели клинической симптоматики коронарной недостаточности: длительность приступов стенокардии (мин), частоты эпизодов стенокардии (за 1 сут у одного пациента), теста 6-минутной ходьбы (м). Применение препаратов железа на фоне базисной терапии ИБС при железодефиците влияло на процессы ремоделирования миокарда, способствуя значимому уменьшению индекса массы миокарда левого желудочка (ИММ ЛЖ) в среднем на 9,4% (p=0,001) по всем группам и повышению фракции выброса на 10% (p=0,0001). При изучении параметров диастолической функции ЛЖ установлено, что статистически значимо повышалось отношение пиковых скоростей трансмитрального кровотока в фазу раннего и позднего наполнения (E/A) у

пациентов 1-й группы на 8% (p=0,00006), во 2-й группе – на 3% (p=0,000013) и в 3-й группе – на 7% (p=0,00001). Более низкие значения E/A у больных ПИКС, вероятно, связаны с нарушением ремодуляции из-за жесткости миокарда – «оглушенный миокард» («Myocardial Stunning»). Позитивные гемодинамические эффекты, отмеченные при применении ферротерапии, сопровождались улучшением клинического состояния больных, снижением ФК ХСН и повышением толерантности к физической нагрузке. Увеличение частоты сердечных сокращений (ЧСС) наблюдалось у всех больных, но на 36% (p=0,00002) больше выявлено во 2-й группе. Как известно, увеличение темпа сердечных сокращений – одна из компенсаторных реакций при анемическом синдроме. Многие авторы отмечают, что показатели ЧСС сегодня используются в качестве независимого предиктора в прогнозировании риска внезапной смерти [14, 15]. Улучшение показателей эритрона и обмена железа не имело зависимости от формы ИБС и наблюдалось во всех группах. Динамика клинического течения болезни была положительной как для симптомов, характерных ИБС, так и для анемического и сидеропенического синдрома после проведения ферротерапии. У всех пациентов снизилась частота сердечных сокращений примерно на 25%, количество желудочковых и предсердных экстрасистол по СМ ЭКГ – на 75% во всех группах. После нормализации показателей эритрона и обмена железа, в 1-й группе и 2-й группах уменьшилось количество приступов стено-

кардии, соответственно, на 90% ($p=0,0045$) и 97% ($p=0,0052$). Изменился характер стенокардии: исчезли приступы, возникавшие ранее в покое в 1-й и 3-й группах. Уменьшилась средняя величина депрессии сегмента ST почти в 2 раза во всех группах. Полученные результаты соответствуют данным ряда клинических работ. Так, в работе А.М. Шилова использовалось внутривенное введение препарата железа для лечения больных ХСН. Показано, что коррекция даже слабой анемии у больных с симптомами ХСН приводит к значительному улучшению сердечной функции, снижению функционального класса по NYHA, сокращению сроков госпитализации [20]. Имеются данные о пользе введения эритроцитарной массы больным с острым инфарктом миокарда с критическим снижением гематокрита [21,22]. В проведенном исследовании использовали пероральный прием нетоксических доз сульфата железа при стабильном течении стенокардии у мужчин и получили значимые изменения в увеличении проходимости дистанции в тесте с 6-мин ходьбой во всех группах в среднем на 80% и уменьшении необходимости в использовании пациентами короткодействующих нитратов (нитроглицерина) для купирования приступов во всех группах в среднем на 89%. У больных наблюдались минимальные побочные явления на индивидуально рассчитанных дозах, такие как тошнота 3,6%, металлический привкус 22,1%, снижение аппетита 3,6%, которые не требовали отмены препарата железа. Больные получили полный курс ферротерапии. Первым положительным клиническим признаком, проявляющимся при лечении препаратами железа у больных ИБС, явилось исчезновение или уменьшение мышечной слабости. Такие же изменения были отмечены в работах отечественных авторов у больных

ИБС [23-25]. В данном исследовании впервые проведена ферротерапия больным ИБС с нормальными показателями эритрона, сочетающимися с дефицитом железа, в результате чего получен положительный клинический и лабораторный результат. Таким образом, использование ферротерапии на фоне базисной терапии улучшает клиническое состояние больных ИБС с ХСН и нарушением ритма сердца, повышает толерантность к физической нагрузке, позитивно влияет на ремоделирование сердца, создавая условия для понижения ФК ХСН.

Заключение

Латентный дефицит железа и железодефицитная анемия легкой степени у больных ИБС усиливают стенокардический синдром, увеличивают эктопическую активность миокарда. Прием препарата железа и соблюдение регламента питания при железодефицитной анемии легкой степени, латентном дефиците железа у больных мужчин ИБС уменьшают частоту, длительность, интенсивность стенокардии, снижают потребность пациентов в приеме нитроглицерина, увеличивают толерантность к физическим нагрузкам. Нормализация показателей эритрона и обмена железа при железодефицитной анемии легкой степени и обмена железа при латентном дефиците железа у больных ИБС способствует уменьшению коморбидных клинических проявлений: частоты и длительности стенокардитических эксцессов, снижению темпа сердечных сокращений, нарушений ритма сердца. Эти эффекты реализуются при лечении индивидуально рассчитанной курсовой дозой элементарного железа, что дает клинический результат и минимизирует побочные проявления.

Литература

- Culleton B.F., Manns B.J., Zhang J. et al. Impact of anemia on hospitalization and mortality in older adults. *Blood* 2006; 107(10): 3841–3846.
- Luthi J.C., Flanders W.D., Burnier M. et al. Anemia and chronic kidney disease are associated with poor outcomes in heart failure patients. *BMC Nephrol* 2006; 7: 3.
- Gorokhova S.G., Atamanova M.A., Muraseeva E.V. The evaluation of iron exchange parameters in patients with coronary atherosclerosis and type 2 diabetes mellitus. *Klin Med (Mosk)* 2007;85(11):50–4. Russian (Горохова С.Г., Атаманова М.А., Мурасеева Е.В. Оценка показателей обмена железа у больных с коронарным атеросклерозом и сахарным диабетом 2 типа. Клиническая медицина 2007; 11: 50–54).
- Gorokhova S.G., Atamanova M.A. Heart damage in diseases of the blood. In: Belenkov Yu.N., Oganov R.G., editors. *Cardiology. National guidelines*. Moscow: GEOTAR Media; 2007. P.1128–1135. Russian (Горохова С.Г., Атаманова М.А. Поражение сердца при заболеваниях крови. В: Беленков Ю.Н., Оганов Р.Г., редакторы. Кардиология. Национальное руководство. М.: Гэотар–Медиа; 2007. С.1128–1135).
- Ziubina L.I., Tret'jakov S.V., Loseva M.I., Shpagina L.A. Clinical and functional cardiac characteristics in iron-deficiency anemia. *Ter Arkh* 2002;74(6):66–9. Russian (Зюбина Л.И., Третьяков С.В., Лосева М.И., Шпагина Л.А. Клинико-функциональная характеристика сердца при железодефицитной анемии. Терапевтический архив 2002; 74(6): 66–69).
- Cavusoglu E., Chopra V., Gupta A. et al. Usefulness of anemia in men as an independent predictor of two-year cardiovascular outcome in patients presenting with acute coronary syndrome. *Am J Cardiol* 2006; 98(5): 580–584.
- Assessing Iron Status of Population. Second Edition, including Literature Review. Geneva: WHO; 2007. Available on: http://www.who.int/entity/nutrition/publications/micronutrients/anaemia_iron_deficiency/9789241596107.pdf.
- How to diagnose diastolic heart failure. European Study Group on Diastolic Heart Failure. *Eur Heart J* 1998;19(7):990–1003.
- Enright P.L., Sherrill D.L. Reference equations for the six-minute walk in healthy adults. *Am J Respir Crit Care Med* 1998;158(5 Pt 1):1384–7.
- Национальные рекомендации по диагностике и лечению стабильной стенокардии. Кардиоваскулярная терапия и профилактика 2008; 7(6) Приложение 4: 1–45.
- Salonen J.T., Nyyssönen K., Korpela H. High stored iron levels are associated with excess risk of myocardial infarction in eastern Finnish men. *Circulation* 1992;86(3):803–11.
- Worldwide prevalence of anemia 1993–2005. WHO Global Database on Anemia (Распространенность анемии в мире 1993–2005)/Под ред. Benoist B., McLean E., Egil I., Cogswell M. — ВОЗ. Женева. — 2008. — 40с.
- Vorob'ev P.A. Anemia in clinical practice. Moscow: N'yudiamed; 2001. Russian (Воробьев П.А. Анемический синдром в клинической практике. М.: Ньюдиамед; 2001).
- Ryabykina G.V., Sobolev A.V. Heart rate variability. Moscow: Overley; 2001. Russian (Рябыкина Г.В., Соболев А.В. Вариабельность ритма сердца. М.: Оверлей; 2001).
- Chazov E.I., Chazova I.E., editors. *Guidelines For hypertension*. Moscow: Media Medica; 2005. Russian (Чазов Е.И., Чазова И.Е., редакторы. Руководство по артериальной гипертензии М.: Медиа Медика; 2005).
- Belkov S.A., Avetyan N.G., Abol'yanina N.E. Anemia in patients with chronic heart failure. *Voenno-meditsinskiy zhurnal* 2006; 327(7): 72. Russian (Белков С.А., Аветян Н.Г., Абольшянина Н.Е. Анемический синдром у больных с хронической сердечной недостаточностью. Военно-медицинский журнал 2006; 327(7): 72).
- Volkov V.S., Kirilenko N.P. State of the cardiovascular system in patients with iron deficiency anemia: (According to the 8-year observations). *Gematologiya i transfuziologiya* 1996;4:12–15. Russian (Волков В.С., Кириленко Н.П. Состояние сердечно-сосудистой системы у больных железодефицитной анемией: (По данным 8-летних наблюдений). Гематология и трансфузиология 1996;4:12–15).
- Volkov V.S., Kirilenko N.P. Changes in the ECG at rest and during physical exertion in patients with iron-deficiency anemia. *Klin Med (Mosk)*. 1986 May;64(5):64–8. Russian (Волков В.С., Кириленко Н.П. Об изменениях ЭКГ в покое и во время физической нагрузки у больных железодефицитной анемией. Клиническая медицина 1986;5:64–68).
- De Valk B., Marx J.J. Iron, Atherosclerosis, and ischemic heart disease. *Arch Intern Med*. 1999;159(14):1542–8.
- Shilov A.M., Mel'nik M.V., Sarycheva A.A. Anemia in heart failure. *Russkiy meditsinskiy zhurnal* 2003; 11(9):545–547. Russian (Шилов А.М., Мельник М.В., Сарычева А.А. Анемии при сердечной недостаточности. Русский медицинский журнал 2003; 11(9):545–547).
- Goodnough LT, Bach RG. Anemia, Transfusion, and Mortality. *N Engl J Med* 2001;345(17):1272–4.
- Singla I., Zahid M., Good C.B. et al. Impact of blood transfusions in patients presenting with anemia and suspected acute coronary syndrome. *Am J Cardiol* 2007;99(8):1119–21.
- Martynov A.I., Gorokhovskaya G.N., Soboleva V.V. Five-year experience with the drug Sorbifer durules the treatment of iron deficiency conditions. *Russkiy meditsinskiy zhurnal* 2002; 10(28): 1304–7. Russian (Мартынов А.И., Гороховская Г.Н., Соболева В.В. Пятилетний опыт использования препарата сорбифер дурелес при лечении железодефицитных состояний. Русский медицинский журнал 2002; 10(28): 1304–7).
- Gorokhovskaya G.N., Ponomarenko O.P., Parfenova E.S. State of the cardiovascular system in iron deficiency anemia. *Kremlevskaya meditsina, Klinicheskiy vestnik* 1998;2:34–37. Russian (Гороховская Г.Н., Пономаренко О.П., Парфенова Е.С. Состояние сердечно-сосудистой системы при железодефицитных анемиях. Кремлевская медицина, Клинический вестник 1998;2:34–37).
- Bogdanova O.M., Pashchenko I.G. Comparative efficacy of treatment of iron deficiency anemia in patients with elderly medication salt of iron hydroxide-polymaltose complex of iron. *Gematologiya i transfuziologiya* 2004; 49(1):115–120. Russian (Богданова О.М., Пашченко И.Г. Сравнительная оценка эффективности лечения железодефицитной анемии у больных пожилого и старческого возраста препаратами солевого железа и гидроксидполимальтозного комплекса железа. Гематология и трансфузиология 2004; 49(1):115–120).

Поступила 29.03.2011

Принята в печать 30.03.2011

ГЕНДЕРНЫЕ РАЗЛИЧИЯ В ЭФФЕКТИВНОСТИ КОРРЕКЦИИ ФАКТОРОВ РИСКА И ПРИВЕРЖЕННОСТИ ПРИЕМУ РЕКОМЕНДОВАННОЙ ЛЕКАРСТВЕННОЙ ТЕРАПИИ СРЕДИ БОЛЬНЫХ, ПЕРЕНЕСШИХ ОСТРЫЙ КОРОНАРНЫЙ СИНДРОМ

А.Ю. Ефанов*, Д.Ф. Низамова, Е.Ф. Дороднева, И.В. Медведева, С.В. Шалаев

Тюменская Государственная Медицинская Академия. 625023, Тюмень, ул. Одесская, 54

Гендерные различия в эффективности коррекции факторов риска и приверженности приему рекомендованной лекарственной терапии среди больных, перенесших острый коронарный синдром

А.Ю. Ефанов*, Д.Ф. Низамова, Е.Ф. Дороднева, И.В. Медведева, С.В. Шалаев

Тюменская Государственная Медицинская Академия. 625023, Тюмень, ул. Одесская, 54

Цель. Оценить эффективность коррекции модифицируемых факторов риска (ФР) ишемической болезни сердца (ИБС), а также приверженность лекарственной терапии через 6 мес наблюдения в группе мужчин в сравнении с группой женщин, среди пациентов, перенесших острый коронарный синдром (ОКС).

Материал и методы. Обследована группа из 147 пациентов (100 мужчин, 47 женщин) в возрасте до 70 лет, перенесших ОКС. Оценена исходная распространенность ФР заболевания, а также частота приема основных лекарственных препаратов. Через 6 мес наблюдения пациенты обследованы повторно. Оценена эффективность коррекции ФР в группе мужчин в сравнении с группой женщин.

Результаты. Через полгода наблюдения в общей популяции больных было достоверно больше пациентов, эффективно контролирующих артериальное давление (АД), а также больных, достигавших уровень общего холестерина (ОХС) <4,5 ммоль/л и холестерина липопротеидов низкой плотности (ХС ЛПНП) <2,5 ммоль/л. Прием лекарственных препаратов всех основных групп оставался неудовлетворительным и достоверно меньше рекомендованных значений. При оценке гендерных различий женщины были более привержены применению антигипертензивной терапии, хуже контролировали уровень липидемии, чаще страдали нарушениями углеводного обмена, артериальной гипертонией и ожирением. Мужчины же чаще курили, но лучше контролировали АД, уровень ОХС, ХС ЛПНП.

Заключение. Высокая распространенность ФР ИБС говорит о необходимости интенсификации профилактических мероприятий в отношении развития и прогрессирования заболевания как среди мужской, так и среди женской популяции.

Ключевые слова: сердечно-сосудистые факторы риска, ишемическая болезнь сердца, профилактика, гендерные различия, приверженность лечению.

РФК 2011;7(4):463–467

Gender differences in the efficacy of risk factors correction and treatment compliance in patients after acute coronary syndrome

A.Y. Efanov*, D.F. Nizamova, E.F. Dorodnina, I.V. Medvedev, S.V. Shalaev

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

Aim. To compare the efficacy of correction of modifiable risk factors for ischemic heart disease (IHD), and treatment compliance within 6 months of observation in group of men and group of women after acute coronary syndrome (ACS).

Material and methods. Patients (n=147: 100 men and 47 women) aged under 70 years who underwent ACS were examined. Prevalence of cardiovascular risk factors and frequency of basic drugs taking were evaluated at baseline and after 6 months. The efficacy of risk factors correction in men was compared with this in women.

Results. A general number of patients with effective blood pressure (BP) control as well as patients who reached the target levels of total cholesterol (TC) <4.5 mmol/l and cholesterol of low density lipoproteins (LDL) <2.5 mmol/l after 6 months increased significantly in comparison with this before observation. Taking of drugs from all main groups left unsatisfactory and did not reach the advisable values. Women have better antihypertensive treatment compliance, but worse lipidemia level control; they more often have glucose metabolism disorders, arterial hypertension and obesity. Men smoked more often, but have better BP, TC and cholesterol LDL control.

Conclusion. The high prevalence of cardiovascular risk factors requires intensification of preventive activity regarding IHD onset and progression among both men and women.

Key words: cardiovascular risk factors, ischemic heart disease, prevention, gender differences, treatment compliance.

Rational Pharmacother. Card. 2011;7(4):463–467

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author): efanov_8484@mail.ru

Введение

За последние десятилетия накопилось много убедительных данных о том, что агрессивный всесторонний контроль факторов риска (ФР) улучшает прогноз и качество жизни пациентов с ишемической болезнью сердца (ИБС) [1–3]. Теоретически, тщательный интегративный подход, основанный на контроле факторов риска в

сочетании с адекватной лекарственной терапией, способен существенно снизить заболеваемость ИБС, а также риск развития ее обострений [1, 4–6]. Однако, несмотря на очевидность пользы профилактических мероприятий, контроля ФР, многие исследования показывают, что данные меры выполняются далеко не в полном объеме. Многие пациенты не стремятся вести здоровый образ жизни, а также показывают неудовлетворительную приверженность рекомендованной медикаментозной терапии [3, 7–10]. С другой стороны, существует множество исследований, показывающих, что пациенты, прошедшие образовательные программы по профилактике ИБС, лучше контролируют ФР заболевания, более привержены приему лекарственной терапии [11]. Накоплено много информации о том, что существуют половые различия в манифестации и течении ИБС, а также о том, что различные традиционные ФР заболевания оказывают различ-

Сведения об авторах:

Ефанов Алексей Юрьевич — очный аспирант кафедры госпитальной терапии ТюмГМА

Низамова Диана Фатыховна — очный аспирант той же кафедры

Дороднева Елена Феликсовна — д.м.н., профессор той же кафедры

Медведева Ирина Васильевна — д.м.н., член-корр. РАМН, профессор, заведующая той же кафедрой

Шалаев Сергей Васильевич — д.м.н., профессор, заведующий кафедрой кардиологии ТюмГМА

ное влияние на мужчин и на женщин. В связи с этим особый интерес представляет оценка эффективности коррекции модифицируемых ФР ИБС, а также приверженности лекарственной терапии среди мужчин в сравнении с женщинами.

Цель исследования — в ходе проспективного 12-мес наблюдения оценить эффективность коррекции основных модифицируемых ФР ИБС, а также приверженность лечению в различных гендерных группах пациентов после перенесенного острого коронарного синдрома (ОКС).

Материал и методы

На базе кардиологического отделения № 1 Тюменской областной клинической больницы в период с 2008 по 2010 гг. обследована группа пациентов из 165 человек (109 мужчин и 56 женщин) в возрасте от 38 до 70 лет, перенесших ОКС.

Критерии включения: острый коронарный синдром (острый инфаркт миокарда с подъемом сегмента ST, острый инфаркт миокарда без подъема сегмента ST и нестабильная стенокардия), возраст моложе 70 лет, согласие больного на обследование и наблюдение.

В группах мужчин и женщин оценена распространенность таких модифицируемых факторов риска ИБС, как курение, гиперхолестеринемия [общий холестерин (ОХС) >4,5 ммоль/л], наличие артериальной гипертензии (АГ), достижение целевого уровня АД (целевым считался уровень АД <130/80 мм рт.ст. [12]), наличие нарушений углеводного обмена [сахарный диабет (СД), нарушение толерантности к глюкозе (НТГ)], контроль гликемии (определенный по уровню гликированного гемоглобина), ожирение [индекс массы тела (ИМТ) >30 кг/м²], абдоминальное ожирение (окружность талии >102 см для мужчин и >88 см для женщин), а также частота приема основных групп лекарственных препаратов. Даны рекомендации по профилактике ИБС, коррекции основных модифицированных ФР ИБС в соответствии с Европейскими рекомендациями по профилактике и лечению сердечно-сосудистых заболеваний [12]. Спустя 6 мес после выписки из стационара 147 пациентов были обследованы повторно, 18 пациентов по тем или иным причинам отказались от участия в исследовании. В данной работе приведены результаты наблюдения только тех больных, которых удалось наблюдать в течение всего периода исследования. Была оценена эффективность коррекции основных модифицируемых ФР ИБС, а также приверженность приему основных групп медикаментозных препаратов в группах мужчин и женщин, которая оценивалась методом прямого вопроса с помощью теста Мориски–Грина. Приверженность пациента лечению в целом считалась удовлетворительной, если при повторном обследовании общее количество при-

нимаемых препаратов было ≥80% рекомендованных при выписке, и неудовлетворительной, если ≤80%.

Статистическую обработку полученных результатов проводили при помощи программы «SPSS Statistics 17.0». Для определения статистической значимости различия непрерывных величин применялся непараметрический критерий Уилкоксона для парных величин. Для оценки изменений дискретных переменных в динамике применяли критерий χ^2 Мак-Немара. Влияние факторов на приверженность лечению изучали с помощью метода логистической регрессии. Для всех проведенных анализов различия считали достоверными при двустороннем уровне значимости $p < 0,05$.

Результаты

Исходная распространенность основных модифицируемых ФР ИБС среди пациентов после ОКС в мужской и женской группах представлена в табл. 1. При включении в исследование статистически значимых различий между группами мужчин и женщин в количестве пациентов с ОХС >4,5 ммоль/л, а также холестерина липопротеинов низкой плотности (ХС ЛПНП) >2,5 ммоль/л не было. В группе женщин достоверно больше были распространены такие ФР, как абдоминальное ожирение, ИМТ >30 кг/м², АГ, нарушение углеводного обмена (СД/НТГ). Однако в группе женщин было достоверно больше пациентов с АГ, эффективно контролирующих АД. Среди курящих пациентов больше было мужчин. При выписке из стационара для регулярного

Табл. 1. Распространенность факторов риска ИБС среди общей популяции пациентов, перенесших ОКС

Фактор риска	Мужчины (n=100)	Женщины (n=47)	p
ОХС >4,5 ммоль/л, n (%)	84 (84)	40 (85,1)	0,536
ХСЛПНП >2,5 ммоль/л, n (%)	87 (87)	37 (78,7)	0,227
Индекс атерогенности >4, n (%)	52 (52)	30 (63,8)	0,153
ТГ >1,7 ммоль/л, n (%)	62 (62)	29 (61,7)	0,556
Курение, n (%)	72 (72)	9 (19,1)	<0,01
Абдоминальное ожирение, n (%)	42 (42)	39 (82,9)	<0,01
ИМТ >30 кг/м ² , n (%)	32 (32)	29 (61,7)	<0,01
АГ, n (%)	79 (79)	47 (100)	<0,01
Достижение целевых значений АД, n (%)	10 (12,7)	15 (31,9)	0,011
Нарушение углеводного обмена (СД, НТГ), n (%)	29 (29)	21 (44,6)	0,047
Н _б А _{1с} >6,5% (среди пациентов с нарушением углеводного обмена), n (%)	26 (89,7)	16 (76,2)	0,255
Оценка различий дискретных переменных произведена с помощью критерия χ^2 МакНемара			

амбулаторного приема антиагреганты были рекомендованы в 143 (97,3%) случаях, бета-адреноблокаторы (БАБ) — в 135 (91,8%), статины — в 144 (97,9%), ингибиторы АПФ/антагонисты рецепторов ангиотензина (АРА) II — в 129 (87,8%), диуретики — в 70 (47,6%), блокаторы кальциевых каналов (БМК) — в 52 (35,4%) случаях. Двойная антиагрегантная терапия для длительного приема (в течение 12 мес) рекомендована 88 (60,5%) пациентам, из которых 29 — пациенты после перенесенных эндоваскулярных вмешательств с установкой стентов с лекарственным покрытием, 59 — пациенты с ОКС без подъема сегмента ST. Пациенты, перенесшие крупноочаговый инфаркт миокарда с подъемом сегмента ST, получающие консервативную терапию, принимали клопидогрел, находясь в стационаре. При выписке данной группе пациентов двойная антиагрегантная терапия назначена не была.

Распространенность основных ФР ИБС в общей популяции пациентов через 6 мес представлена в табл. 2. Из таблицы видно, что через полгода стало достоверно больше пациентов, эффективно контролирующих АД, а также больных, достигавших уровень ОХС <4,5 ммоль/л и ХС ЛПНП <2,5 ммоль/л. При анализе медикаментозной терапии в общей популяции больных (табл. 3) видно, что частота приема всех основных групп лекарственных препаратов достоверно меньше рекомендованных значений. Доля пациентов, удовлетворительно приверженных лечению через 6 мес наблюдения (регулярный прием ≥80% рекомендованных препаратов) составила 62,6% (n=92), а 15 (10,2%) пациентов не принимали никакой лекарственной терапии.

Табл. 2. Распространенность модифицируемых ФР ИБС через 6 мес в общей популяции пациентов, перенесших ОКС (n=147)

Фактор риска	Исходно	Через 6 мес	p
Курение, n (%)	81 (55,1)	79 (53,7)	0,48
ОХС>4,5 ммоль/л, n (%)	124 (84,4)	101 (68,7)	<0,01
ХС ЛПНП>2,5 ммоль/л, n (%)	124 (84,4)	100 (68)	<0,01
ТГ>1,7 ммоль/л, n (%)	91 (61,9)	80 (54,4)	0,118
Индекс атерогенности>4, n (%)	83 (56,5)	55 (37,4)	<0,01
Достижение целевых значений АД, n (%)	25 (19,8)	62 (49)	<0,01
Нарушение углеводного обмена, n (%)	50 (34)	50 (34)	1,0
Н _б A _{1c} >6,5% (среди пациентов с нарушением углеводного обмена, n=50), n (%)	42 (84)	40 (80)	0,727
ИМТ>30 кг/м ² , n (%)	61 (41,5)	62 (42,2)	1,0
Висцеральное ожирение, n (%)	82 (55,8)	84 (57,1)	0,754
Оценка изменений дискретных переменных в динамике произведена с помощью критерия χ ² МакНемара			

При анализе эффективности коррекции ФР ИБС в различных гендерных группах было установлено, что в группе мужчин (n=100) в сравнении с исходными значениями достоверно стало больше пациентов с уровнем ОХС <4,5 ммоль/л (34% против 16%; p<0,01), ХС ЛПНП <2,5 ммоль/л (33% против 13%; p<0,01). Больше мужчин с АГ (n=79) стали эффективно контролировать уровень АД (40,5% против 12,7%; p<0,01). Количество мужчин с висцеральным ожирением и ИМТ>30 кг/м² значимо не изменилось [46% против 42% (p=0,5) и 34% против 32% (p=0,62), соответственно]. Среди мужчин с нарушением углеводного обмена (n=29) не было отмечено статистически значимого увеличения числа пациентов с уровнем Н_бA_{1c}<6,5% (79,3% против 89,7%; p=0,375). Большинство пациентов (n=72; 72%) продолжали курить (исходно курили 72 пациента; p=1). Таким образом, в группе мужчин стало достоверно больше пациентов, достигших целевого значения ОХС, ХС ЛПНП, а также уровня АД. Такие ФР, как гипергликемия, курение, избыточный вес и висцеральное ожирение, за период наблюдения статистически значимо не изменились.

В группе женщин (n=47) при повторном обследовании выявлено, что в сравнении с исходными показателями значимо возросло лишь количество пациентов с АГ (n=47), эффективно контролирующих уровень АД [31,9% (n=15) против 63,8% (n=30); p<0,01]. Процент женщин, эффективно контролирующих остальные анализируемые ФР ИБС, статистически значимо не изменился. У 35 (75,5%) женщин уровень ОХС крови был выше 4,5 ммоль/л против 40 (85,1%) исходно (p=0,227), уровень ХС ЛПНП>2,5 ммоль/л имели 33 (70,2%) пациентки против 37 (78,7%) исходно (p=0,344). Продолжали курить 7 (14,9%) пациенток против 8 (19,1%) исходно (p=0,5). ИМТ>30 кг/м² сохранялся у 28 (59,6%), а висцеральное ожирение у 38 (80,9%) женщин против, соответственно, 29 (61,7%) и 39 (83%) исходно (p=1). Большинство женщин с на-

Табл. 3. Характеристика медикаментозной терапии при выписке из стационара и в динамике через 6 мес в общей популяции больных (n=147)

Препарат	Исходно	Через 6 мес	p
Аспирин, n (%)	143 (97,3)	116 (81,1)	<0,01
Клопидогрел, n (%)	88 (60,5)	35 (39,8)	<0,01
БАБ, n (%)	135 (91,8)	107 (79,3)	<0,01
Статины, n (%)	144 (97,9)	90 (63,4)	<0,01
Ингибиторы АПФ/АРАII, n (%)	129 (87,8)	108 (85,7)	<0,01
Диуретики, n (%)	70 (47,6)	54 (77,1)	<0,01
БМК, n (%)	52 (35,4)	39 (75)	<0,01
Оценка изменений дискретных переменных в динамике произведена с помощью критерия χ ² МакНемара			

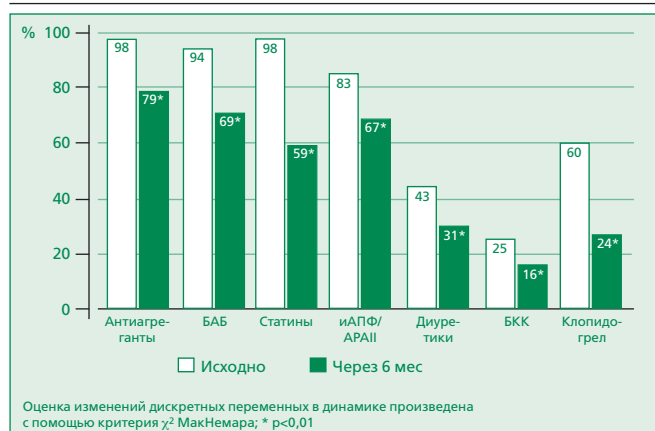


Рис. 1. Частота приема основных групп лекарственных препаратов в группе мужчин (n=100)

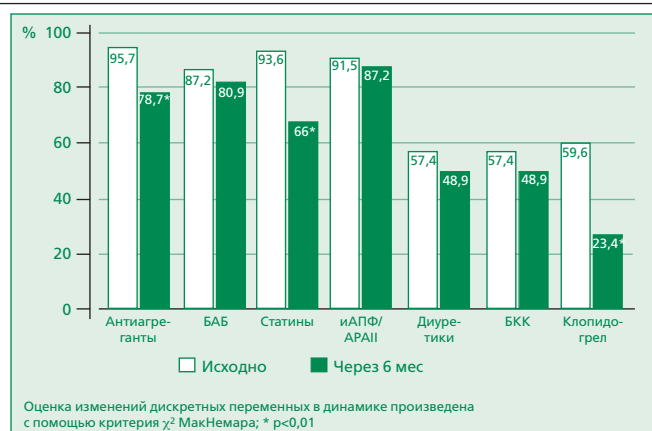


Рис. 2. Частота приема основных групп лекарственных препаратов в группе женщин (n=47)

рушением углеводного обмена ($n=21$; 80,1%) имели уровень $HbA_{1c} > 6,5\%$ против 16 (76,2%) исходно ($p=1$).

При анализе частоты приема медикаментозной терапии, рекомендованной для постоянного приема, было выявлено, что в группе мужчин спустя полгода наблюдения (рис. 1) достоверно меньшее число пациентов принимали антиагреганты, БАБ, статины, ингибиторы АПФ/АРА II, диуретики, ББК в сравнении с тем количеством больных, кому прием данных лекарственных препаратов был рекомендован при выписке из стационара. В группе мужчин число пациентов, удовлетворительно приверженных терапии, составило 57% ($n=57$). В женской популяции частота приема основных групп медикаментозных средств была несколько выше (рис. 2). Статистически значимые различия наблюдались в группе тех пациенток, кому были рекомендованы антиагреганты, статины. Также в сравнении с мужчинами в группе пациентов женского пола было достоверно больше больных с удовлетворительной приверженностью лечению ($n=35$; 74,5%; $p=0,03$).

Обсуждение результатов

Полученные данные частично совпадают с результатами крупного многоцентрового эпидемиологического исследования EUROASPIRE III по контролю факторов риска ИБС среди пациентов, перенесших обострение заболевания [13]. По данным этого исследования, женщины более привержены антигипертензивной терапии, но хуже контролируют уровень липидемии, чаще страдают нарушениями углеводного обмена, АГ и ожирением. Мужчины же чаще курят, но лучше контролируют АД, уровень ОХС, ХС ЛПНП [14].

Среди факторов, влияющих на приверженность терапии, статистически значимо оказывали влияние мужской пол ($OR=0,454$; $p<0,01$), курение ($OR=0,409$; $p<0,01$), отсутствие высшего образования ($OR=0,624$; $p<0,03$), а также пять и более рекомендованных для ре-

гулярного приема лекарственных препаратов ($OR=0,709$; $p<0,47$).

Среди причин прекращения приема лекарственных препаратов в группе мужчин (63 пациента отказывались принимать хотя бы 1 препарат) наиболее частыми были нежелание постоянного приема большого количества препаратов ($n=25$; 39,7%) и забывчивость ($n=23$; 36,5%). Часть мужчин ($n=15$; 23,8%) не понимала необходимости приема препаратов, 13 (20,6%) пациентов забывали это делать регулярно, 10 (15,9%) не желали лечиться в принципе, а 5 (8%) прекращали лечение из-за отмены препарата врачом. 40% мужчин отмечали комплексные причины.

Женщины прекращали лечение тем или иным лекарственным средством ($n=27$) из-за высокой стоимости лечения в 40,7% ($n=11$) случаев, нежелания постоянного приема большого количества препаратов – 29,6% ($n=8$), забывчивости – 25,9% ($n=7$), побочных эффектов от препарата – 22,2% ($n=6$). При этом 6 (22,2%) пациенток отказывались лечиться в принципе, а 4 (14,8%) отмечали в качестве причины нерегулярности приема забывчивость. Около половины пациенток (48%) отмечали комплексные причины.

Заключение

В нашем исследовании показано, что контроль основных модифицируемых ФР ИБС, а также частота приема основных групп медикаментозных препаратов среди пациентов, перенесших ОКС, остается на субоптимальном уровне. Несмотря на то, что через 6 мес наблюдения достоверно стало больше пациентов, достигающих целевые значения ОХС, ХС ЛПНП и адекватно контролирующие АГ, все еще больше половины пациентов сохраняют гиперлипидемию, висцеральное ожирение, а 49% пациентов не удается поддерживать АД на должном уровне. Частота приема медикаментозной терапии в общей популяции больных также неудовлетворительна. Все группы рекомендованных препаратов

через 6 мес наблюдения используются в недостаточной степени. При проведении гендерных различий можно сделать вывод, что женщины чаще принимают БАБ, иАПФ, диуретики, БКК, но хуже достигают целевых значений ОХС, ХС ЛПНП. В группе мужчин за период наблюдения достоверно больше стало пациентов с рекомендованным уровнем липидемии, однако отмечена недостаточная частота приема всех групп ре-

комендованных лекарственных препаратов. Плохой уровень контроля метаболических нарушений (избыточной массы тела, висцерального ожирения, гликемии), а также курения был отмечен в обеих группах. При проведении гендерных различий в приверженности лечению установлено, что женщины достоверно более привержены лекарственной терапии.

Литература

1. Ades P.A. Cardiac rehabilitation and secondary prevention of coronary artery disease. *N Engl J Med* 2001; 345: 892–902.
2. Balady G.J., Williams M.A., Ades P.A. et al. Core components of cardiac rehabilitation/secondary prevention programs: 2007 update: a scientific statement from the American Heart Association Exercise, Cardiac Rehabilitation, and Prevention Committee, the Council on Clinical Cardiology; the Councils on Cardiovascular Nursing, Epidemiology and Prevention, and Nutrition, Physical Activity, and Metabolism; and the American Association of Cardiovascular and Pulmonary Rehabilitation. *Circulation* 2007; 115: 2675–2682.
3. Wenger N.K. Current status of cardiac rehabilitation. *J. Am. Coll. Cardiol* 2008; 51: 1619–1631.
4. Clark A.M., Hartling L., Vandermeer B., McAlister F.A. Secondary prevention program for patients with coronary artery disease: a meta-analysis of randomized control trials. *Ann Intern Med* 2005; 143: 659–672.
5. Clark A.M., Hartling L., Vandermeer B., Lissel S., McAlister F.A. Secondary prevention programmes for coronary heart disease: a meta-regression showing the merits of shorter, generalist, primary care-based interventions. *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil* 2007; 14: 538–546.
6. Taylor R.S., Brown A., Ebrahim S. et al. Exercise-based rehabilitation for patients with coronary heart disease: a systematic review and meta-analysis of randomized trials. *Am J Med* 2004; 116: 682–697.
7. Karoff M., Held K., Bjarnason-Wehrens B. Cardiac rehabilitation in Germany. *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil* 2007; 14: 18–27.
8. Leon A.S., Franklin B.A., Costa F. et al. Cardiac rehabilitation and secondary prevention of coronary heart disease: an American Heart Association Scientific Statement from Council on Clinical Cardiology (Subcommittee on Exercise, Cardiac Rehabilitation, and Prevention and the Council on Nutrition, Physical Activity, and Metabolism (Subcommittee on Physical Activity)), in Collaboration with the American Association of Cardiovascular and Pulmonary Rehabilitation. *Circulation* 2005; 111: 369–376.
9. Rees K., Victory J., Beswick A.D. et al. Cardiac rehabilitation in the UK: uptake among under-represented groups. *Heart* 2005; 91: 375–376.
10. Suaya J.A., Shepard D.S., Normand S.-L.T. et al. Use of cardiac rehabilitation by Medicare beneficiaries after myocardial infarction or coronary bypass surgery. *Circulation* 2007; 116: 1653–1662.
11. Denolle T. et al. Effectiveness of a health network in secondary prevention among coronary patients. *Arch Mal Coeur Vaiss* 2004; 112(4): 1189–96.
12. European guidelines on cardiovascular disease prevention: executive summary. *Eur Heart J* 2007; 28: 2375 – 2414.
13. K. Kotseva; D. Wood; et al. EUROASPIRE III: a survey on the lifestyle, risk factors and use of cardioprotective drug therapies in coronary patients from 22 European countries. *European Journal of Cardiovascular Prevention & Rehabilitation* 2009; 16 (2): 121–137.
14. Dallongeville J et al. Gender differences in the implementation of cardiovascular prevention measures after an acute coronary event. *Heart* 2010; 96(21): 1744–9.

Поступила 04.03.2011

Принята в печать 18.04.2011

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ ПРИМЕНЕНИЯ ПРЯМОГО ИНГИБИТОРА РЕНИНА АЛИСКИРЕНА В КОМБИНАЦИИ С БЛОКАТОРОМ РЕЦЕПТОРОВ АНГИОТЕНЗИНА II ВАЛСАРТАНОМ И АНТАГОНИСТОМ КАЛЬЦИЯ АМЛОДИПИНОМ У ПАЦИЕНТА С АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНИЕЙ И ПОДАГРОЙ

О.В. Дралова, М.Л. Максимов*

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

Клинический случай применения прямого ингибитора ренина алискирена в комбинации с блокатором рецепторов ангиотензина II валсартаном и антагонистом кальция амлодипином у пациента с артериальной гипертензией и подагрой

О.В. Дралова, М.Л. Максимов*

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

Оптимизация фармакотерапии пациентов с сочетанием артериальной гипертензии и подагры остается весьма актуальной. Достижение целевых значений артериального давления возможно при применении комбинаций антигипертензивных препаратов, сочетающих в себе высокую эффективность, нейтральный метаболический профиль и высокую безопасность, в частности комбинацию валсартана, амлодипина и алискирена. Представлен клинический случай применения алискирена в комбинации с валсартаном и амлодипином у больного с артериальной гипертензией и подагрой.

Ключевые слова: артериальная гипертензия, подагра, валсартан, амлодипин, алискирен.

РФК 2011;7(4):468–472

Combination of direct rennin inhibitor – aliskiren, angiotensin II receptor blocker – valsartan, and calcium channel blocker – amlodipine, in therapy of hypertensive patient with gout (case report)

O.V. Dralova, M.L. Maksimov*

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

Pharmacotherapy optimization in patients with arterial hypertension and gout is very important. Achievement of the target blood pressure levels is possible with the use of combinations of effective antihypertensive drugs with neutral metabolic profile and safety, in particular a combination of valsartan, amlodipine and aliskiren. Clinical case of this combination use in patient with arterial hypertension and gout is presented.

Key words: arterial hypertension, gout, valsartan, amlodipine, aliskiren.

Rational Pharmacother. Card. 2011;7(4):468–472

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

Введение

Подагра — системное заболевание, характеризующееся отложением кристаллов уратов в различных тканях и развивающимся в связи с этим воспалением, — является одним из наиболее распространенных заболеваний опорно-двигательного аппарата. В настоящее время подагра рассматривается как важная общемедицинская проблема, что связано не только с увеличением распространенности болезни, но и с полученными данными о влиянии гиперурикемии на прогрессирование атеросклеротического поражения сосудов [1]. По мнению экспертов, подагра является метаболическим заболеванием, а гиперурикемия — одним из важнейших компонентов метаболического синдрома (МС) [2]. Результаты обследования в рамках исследовательской

программы NHANES III показали, что частота МС у больных подагрой более чем в 2 раза превышает таковую в популяции, достигая 65% в возрасте старше 60 лет [3].

В рекомендациях по профилактике, диагностике и лечению АГ, разработанных экспертами ВНОК в 2010 г., рекомендованы 5 основных классов антигипертензивных препаратов: ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента (ИАПФ), блокаторы рецепторов АТ1 (БРА), антагонисты кальция (АК), β -адреноблокаторы (БАБ), диуретики. В качестве дополнительных классов антигипертензивных препаратов для комбинированной терапии могут использоваться α -адреноблокаторы, агонисты имидазолиновых рецепторов и прямой ингибитор ренина. При выборе антигипертензивного препарата у больных подагрой необходимо учитывать не только эффективность снижения артериального давления, но и метаболические аспекты его применения, поэтому препаратами выбора у таких пациентов считаются БРА, ИАПФ и АК. Кроме того, важным в фармакотерапии пациентов является удобный режим приема, отсутствие гипотензивных реакций, от-

Сведения об авторах:

Дралова Ольга Викторовна — ассистент кафедры клинической фармакологии и пропедевтики внутренних болезней лечебного факультета, Первый МГМУ имени И.М. Сеченова

Максимов Максим Леонидович — к.м.н., доцент той же кафедры

сутствие отрицательного влияния на липидный обмен и возможность комбинации с другими препаратами.

Клинический случай

Приводим историю болезни пациента Е., 63 лет, поступившего в терапевтическое отделение городской клинической больницы №23 им. Медсантруд в сентябре 2009 г. На момент обращения предъявлял жалобы на тошноту, сухость во рту, боли в суставах, эпизоды головных болей, шаткость при ходьбе, повышенную утомляемость, снижение работоспособности. В анамнезе около 15 лет отмечает повышение артериального давления (АД) до максимальных цифр систолического АД (САД) 200 мм рт.ст. и диастолического АД (ДАД) 120 мм рт.ст. Ранее у пациента выявляли дислипидемию, однако гиполипидемическую терапию не получал. В течение 5 лет страдает подагрой (диагноз подагры был определен на основании 8 из 12 классификационных критериев, предложенных Wallace с соавторами, рекомендованных АРА в 2001 г). По поводу подагрического артрита получает нестероидные противовоспалительные средства, базисной терапии не получает, диету не соблюдает. Работает инженером, в связи с развитием подагрического артрита ведет малоподвижный образ жизни. Курил до 2002 г., индекс курильщика 15 пачко/лет, употребление алкоголя — редкое, умеренное. Амбулаторно принимал гидрохлортиазид в дозе 12,5 мг/сут, атенолол — в дозе 25 мг 2 раза/сут. До недавнего времени удавалось удерживать АД на цифрах 140-155/85-95 мм рт.ст. на дозе гидрохлортиазида 12,5 мг/сут и атенолола в дозе 50 мг/сут. В последние 2 мес отметил эпизоды головных болей, головокружений на фоне повышения АД до 180/110 мм рт.ст., что и стало поводом для обращения.

При осмотре обнаружено избыточное развитие подкожно-жировой клетчатки с ее распределением по мужскому типу; рост 168 см; вес 103 кг; окружность талии 115 см; индекс массы тела (ИМТ) — 36,5 кг/м². АД на правой руке 165/100 мм рт.ст., на левой — 160/95

мм рт.ст. В результате обследования отмечено следующее: уровень глюкозы натощак не превышает верхнюю границу нормы (5,7 ммоль/л). При проведении глюкозотолерантного теста у пациента через 1 ч после приема 75 г сахара глюкоза крови 11,95 ммоль/л, а через 2 ч 10,08 ммоль/л, что было расценено как нарушение толерантности к глюкозе. Кроме того, выявлен повышенный уровень холестерина 6,1 ммоль/л и триглицеридов (ТГ) 2,05 ммоль/л, уровень липопротеидов высокой плотности (ЛПВП) 1,0 ммоль/л, а липопротеидов низкой плотности (ЛПНП) 3,7 ммоль/л, креатинин сыворотки в пределах нормы — 108 мкмоль/л, уровень мочевой кислоты 523 мкмоль/л, нормальный уровень активности ренина плазмы (АРП) 2,8 нг/мл/ч. В моче обнаружена микроальбуминурия 90 ммоль/л, скорость клубочковой фильтрации, рассчитанная по формуле MDRD, составила 64 мл/мин/1,73 м², а клиренс креатинина по формуле Кокрофта-Голта — 90 мл/мин. На электрокардиограмме (ЭКГ) зарегистрировано горизонтальное положение ЭОС, признаки гипертрофии левого желудочка, без других патологических изменений, при эхокардиографии (ЭхоКГ) — умеренная гипертрофия миокарда обоих желудочков: индекс массы миокарда левого желудочка (ИММЛЖ) 148 г/м², толщина межжелудочковой перегородки (ТМЖП) 13 мм, толщина задней стенки левого желудочка (ТЗСЛЖ) 12 мм, фракция выброса (ФВ) 65%. Расширение аорты и обоих предсердий. Умеренная регургитация на аортальном и митральном клапанах.

По данным суточного мониторирования АД (СМАД) (рис. 1): максимальное САД — 188 мм рт.ст., минимальное САД — 130 мм рт.ст., максимальное ДАД — 112 мм рт.ст., минимальное ДАД — 76 мм рт.ст., среднее ДАД — 93 мм рт.ст., среднее САД — 158 мм рт.ст., среднее пульсовое АД (ПАД) — 65 мм рт.ст. Вариабельность САД нормальная. По степени ночного снижения САД пациент относится к категории non-dipper.

При проведении Холтеровского мониторирования ЭКГ за период наблюдения регистрировался синусовый ритм со средней частотой 75 уд/мин, минимальная ЧСС 56 уд/мин, максимальная ЧСС 131 уд/мин, 69 одичных суправентрикулярных экстрасистол. Эпизоды депрессии ST не выявлены.

Проведенное ультразвуковое обследование почек выявило наличие конкрементов по 3-4 мм в обеих почках.

При динамической скintiграфии почек (рис. 2) в положении сидя изображение левой почки визуализируется ниже правой на 3,0 см по уровню полюсов. Изображение правой и левой почек обычной формы и размеров, контуры неровные. Выявлено нарушение накопительно-выделительной способности левой и правой почек средней степени.

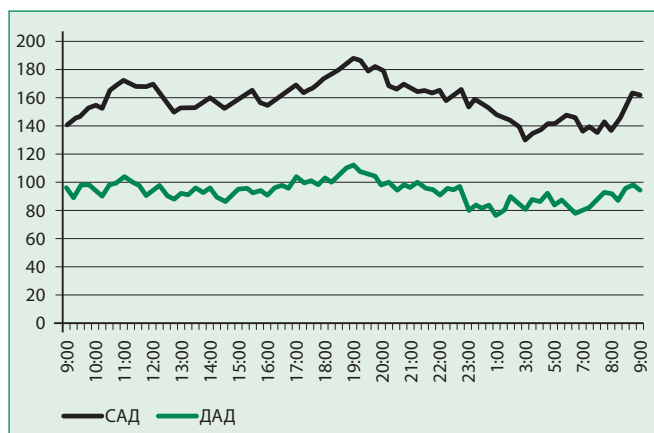


Рисунок 1. СМАД больного Е., 63 лет. Артериальная гипертензия III степени, очень высокий риск

Наличие у пациента абдоминального ожирения, АГ, нарушение толерантности к глюкозе, а также повышенный уровень мочевой кислоты свидетельствуют о наличии МС. Индивидуальный риск по таблице SCORE (Systemic Coronary Risk Evaluation) для данного пациента составил 9%.

Ранее проводимая терапия с использованием комбинации БАБ (атенолола) и тиазидного диуретика (гидрохлортиазида) не только не позволила достичь целевого уровня АД, но и является нерациональной в плане ухудшения течения МС, в частности усиления гипергликемии (исследование STAR) и липидных нарушений (исследование ASCOT), и противопоказана при гиперурикемии. Поэтому проводимая терапия должна быть существенно изменена.

Согласно Рекомендациям по диагностике и лечению подагры Европейской антиревматической лиги (Вена, 2005), оптимальное лечение подагры требует как фармакологических подходов, так и нефармакологических методов лечения. Необходимо обучение больного правильному образу жизни. Фармакологическая коррекция АГ у больных с подагрой должна не только обеспечивать надежный контроль АД, защиту органов мишеней (уменьшения гипертрофии миокарда левого желудочка и микроальбуминурии), но и по возможности оказывать положительное влияние на нарушенный метаболический статус таких пациентов. Целевыми уровнями АД у пациентов с МС, относящихся к группам высокого и очень высокого риска, являются цифры, не превышающие значений 130/80 мм рт.ст. Достичь этих показателей, как правило, удается лишь при применении комбинированной антигипертензивной терапии, что необходимо для воздействия на различные патогенетические звенья АГ, характерные для МС, — активация ренин-ангиотензин-альдостероновой и симпатoadреналовой систем, гипervолемия, повышение общего периферического сосудистого сопротивления. У данного пациента, помимо прочего, задачей фармакотерапии было уменьшение уровня мочевой кислоты.

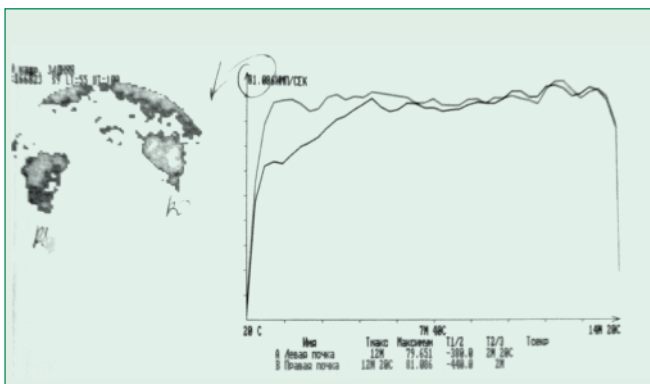


Рисунок 2. Динамическая нефросцинтиграфия больного Е., 63 лет

Препаратами первого выбора для лечения АГ у больных с МС являются ИАПФ и БРА, для которых доказаны метаболическая нейтральность и органопротективное действие, положительное влияние на углеводный, липидный обмен и функцию эндотелия. Одним из наиболее изученных БРА является валсартан (Диован, «Новартис Фарма»). При недостаточной эффективности монотерапии для достижения целевого уровня АД к ним целесообразно присоединять АК или агонисты имидазолиновых рецепторов. Доказано, что эти комбинации хорошо снижают АД, благоприятно воздействуют на органы-мишени и снижают риск развития сахарного диабета (СД). В последние годы появляется все больше доказательств эффективности комбинаций БРА, ИАПФ с АК. В России в 2008 г. появилась фиксированная комбинация БРА валсартана и дигидропиридинового антагониста кальция амлодипина — препарат Эксфорж («Новартис Фарма»). В последние годы в России зарегистрирован прямой ингибитор ренина алискирен (Расилез, «Новартис Фарма»). Добавление алискирена в составе комбинированной терапии пациентов позволяет эффективно и безопасно контролировать уровень АД.

Без наличия отчетливых показаний больным с АГ и МС не следует назначать низкоселективные β_1 -АБ, поскольку многие из них (в том числе атенолол) негативно влияют на чувствительность к инсулину, углеводный и липидный обмен. Пациентам с АГ и подагрой применение тиазидных диуретиков противопоказано.

Антигиперурикемическая терапия показана больным с персистирующей гиперурикемией и острыми атаками, артропатией, тофусами или рентгенологическими изменениями. Адекватная длительная антигиперурикемическая терапия аллопуринолом должна начинаться с низких доз (100 мг) и повышаться по 50-100 мг каждые 2–4 нед при необходимости. Дозы должны особенно тщательно подбираться у больных с хронической почечной недостаточностью. При токсичности аллопуринола возможно использование других ингибиторов ксантиноксидазы или урикозуриков.

Пациенту были даны подробные рекомендации по изменению образа жизни, диетические рекомендации, разъяснена важность контроля АД, уровня глюкозы крови.

После проведенного обследования пациенту были отменены атенолол и гидрохлортиазид, назначена терапия амлодипином в дозе 5 мг, валсартаном 160 мг один раз/сут. Кроме того, с целью коррекции гиперурикемии назначен аллопуринол в дозе 100 мг/сут.

На фоне приема комбинированной терапии в течение 2 нед побочных эффектов не отмечено, стали реже беспокоить жалобы на головную боль, головокружения. Пациент соблюдал рекомендации по изме-

нению питания. На момент визита АД на правой руке 150/90 мм рт.ст., на левой — 155/90 мм рт.ст. Уровень калия 5,0 ммоль/л, креатинин сыворотки 106 мкмоль/л, глюкозы натощак 4,9 ммоль/л, мочевая кислота 407 мкмоль/л, уровень АРП (3,3 нг/мл/ч).

Пациенту были повторно даны рекомендации по питанию, рекомендовано снизить калорийность пищи до 2000 ккал/сут, умеренные физические нагрузки (прогулки в парке в течение 40-50 мин в день и/или посещение плавательного бассейна), продолжить прием амлодипина в прежней дозе, дозу препарата валсартан увеличить до 320 мг/сут на два приема, а дозу аллопуринола до 150 мг/сут.

Через 2 нед (4 нед от начала терапии) назначенного лечения пациент отметил улучшение самочувствия — повышение работоспособности, появилось ощущение бодрости. За прошедший период отмечались 3 эпизода головных болей, головокружений на фоне повышения АД до 175/100 мм рт.ст. Пациент соблюдал рекомендации по диете и изменению физической активности. При осмотре АД на правой руке 145/85 мм рт.ст., на левой — 145/90 мм рт.ст. Лабораторные показатели: уровень калия 5,0 ммоль/л, креатинина 103 мкмоль/л, мочевой кислоты 327 мкмоль/л, глюкозы натощак (5,0 ммоль/л), повышенный уровень АРП (3,9 нг/мл/ч). Сохранились повышенный уровень холестерина 5,6 ммоль/л и триглицеридов (ТГ) 1,9 ммоль/л, уровень липопротеидов высокой плотности (ЛВП) 0,95 ммоль/л, липопротеидов низкой плотности (ЛНП) 3,5 ммоль/л. Было принято решение добавить к проводимой терапии алискирен в дозе 150 мг один раз/сут, а дозу аллопуринола увеличить еще на 50 мг — до 200 мг/сут. Учитывая неэффективность диеты для контроля липидов плазмы, к терапии был добавлен симвастатин в дозе 20 мг.

Через 16 нед терапии у пациента отмечено снижение веса на 11 кг, ИМТ=32,6 кг/м². АД при самостоятельном контроле было на уровне 120-135/75-90 мм рт.ст., что явно ниже цифр, которые беспокоили пациента до изменения терапии. Существенно снизилось АД по данным СМАД (рис. 3): максимальное САД — 142 мм рт.ст., минимальное САД — 105 мм рт.ст., максимальное ДАД — 96 мм рт.ст., минимальное ДАД — 64 мм рт.ст., среднее ДАД — 81 мм рт.ст., среднее САД — 128 мм рт.ст., среднее пульсовое АД (ПАД) — 47 мм рт.ст. Вариабельность САД нормальная. По степени ночного снижения САД пациент перешел в категорию *dipper*. Гипертонических кризов за время наблюдения зарегистрировано не было. ТЗСЛЖ уменьшилась до 11 мм. Микроальбуминурия 42 ммоль/л. Уровень гликемии натощак составил 5,1 ммоль/л, через 1 ч после нагрузки 75 г глюкозы — 10,9 ммоль/л, через 2 ч — 9,4 ммоль/л. Сывороточный уровень мочевой кислоты — 320 мкмоль/л, креатинина — 97 ммоль/л; скорость клу-

бочковой фильтрации, рассчитанная по формуле MDRD, составила 72 мл/мин/1,73 м², а клиренс креатинина по формуле Кокрофта-Голта — 90 мл/мин. Липиды крови: общий холестерин 5,1 ммоль/л, триглицериды 1,4 ммоль/л, ЛПНП 3,2 ммоль/л, ЛПВП 1,2 ммоль/л. АРП 2,9 нг/мл/час.

Следует отметить, что адекватная терапия и мероприятия по изменению образа жизни позволили значительно снизить риск тяжелых сердечно-сосудистых осложнений в данном клиническом случае до 4%.

Данный клинический пример демонстрирует возможность эффективного контроля уровня АД, липидного, углеводного и пуринового обменов у пациента с метаболическим синдромом в амбулаторных условиях.

Обсуждение

Актуальной проблемой является применение патогенетически обоснованной, безопасной гипотензивной терапии, обеспечивающей адекватный контроль АД в течение суток. Гиперурикемия является важным и независимым предиктором прогрессирования и исходов сердечно-сосудистых заболеваний, поэтому диагностика и лечение подагры, гиперурикемии, а также осложнений заболевания является важной проблемой фармакотерапии [4]. У больных подагрой, страдающих АГ, необходимо учитывать взаимосвязь сложных метаболических процессов, чтобы не увеличить риск терапевтически-индуцированной подагры. Далеко не все препараты, входящие в стандарты лечения сердечно-сосудистых заболеваний, удовлетворяют этим условиям у пациентов, страдающих подагрой. Все диуретики ингибируют экскрецию мочевой кислоты, приводя к гиперурикемии; БАБ также не являются препаратами выбора при сочетании подагры и АГ, так как они увеличивают инсулинорезистентность, тем самым усугубляя гиперурикемию [5].

В настоящее время известно, что метаболически нейтральными препаратами, обеспечивающими оптимальный контроль АД, являются АК дигидропиридинового ряда длительного действия (амлодипин), БРА или ИАПФ.

Показано, что БРА обладают гипоурикемическим эффектом. В исследовании ELITE у больных сердечной недостаточностью лозартан снижал уровень МК на 10% от исходного уровня [6]. Препараты группы сартанов усиливают выведение уратов с мочой за счет уменьшения их реабсорбции в проксимальных канальцах почек. В эксперименте было показано, что БРА блокируют переносчик уратов через мембраны в проксимальном отделе почечных канальцев. Урикозурическое действие БРА сопровождается увеличением экскреции оксипуринола [7-9]. Таким образом, БРА обладают комплексным положительным влиянием на метаболический

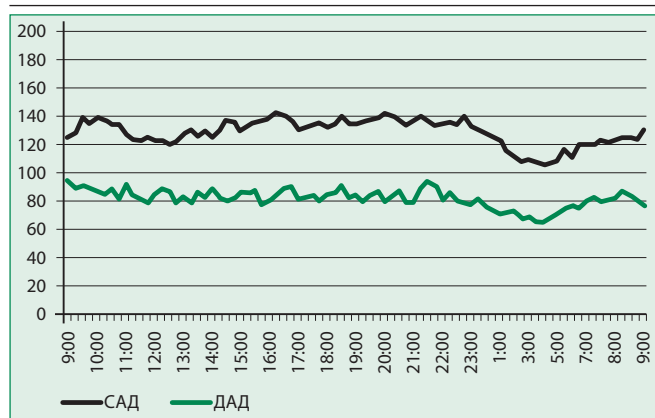


Рисунок 3. СМАД больного Е., 63 лет. Через 16 нед комбинированной антигипертензивной терапии, включающей амлодипин, валсартан и алискирен

статус у пациентов с сахарным диабетом, подагрой и высоким сердечно-сосудистым риском.

Неоспоримым преимуществом АК является возможность использования их у пациентов с метаболическим синдромом, так как они не обладают отрицательным влиянием на углеводный, липидный, пуриновый обмены [10].

Фиксированная комбинация антагониста кальция амлодипина и БРА валсартана (препарат Эксфорж) по данным клинических исследований обеспечивает эффективное снижение АД в сочетании с хорошей переносимостью терапии. В исследовании ЭКСТРА-2 на протяжении 3 мес наблюдались 2 874 пациента с АГ 1-3 степени, у 9,7% из них встречалась гиперурикемия. Через 12 нед 80% пациентов, получавших терапию валсартаном в комбинации с амлодипином, достигли целевого уровня АД < 140/90 мм рт.ст., дополнительное

назначение БАБ и диуретиков потребовалось 20,4% и 13,2%, соответственно [11]. Также высокая эффективность данной фиксированной комбинации показана в исследовании РЕГАТА-ЭКСТРА, в котором участвовали 102 пациента, которые страдали неконтролируемой АГ (АГ резистентная при назначении комбинации из представителей 2 классов антигипертензивных препаратов в полной дозе) у 67,6% через 12 нед были достигнуты целевые значения АД [12].

Прямой ингибитор ренина алискирен в исследованиях также показал свою метаболическую нейтральность [13].

Важно отметить, что у больных подагрой основную угрозу жизни составляют осложнения, связанные с атеросклерозом, являясь основной причиной их смерти [14]. Поэтому для данных пациентов важен контроль уровня липидов с помощью статинов, имеющих, к тому же, противовоспалительный эффект, что актуально в терапии именно ревматических заболеваний.

Заключение

Таким образом, при подборе фармакотерапии АГ больным с метаболическим синдромом как пациентам с высоким и очень высоким риском сердечно-сосудистых осложнений необходимо найти комбинацию лекарственных средств, которая позволит эффективно воздействовать на различные звенья патогенеза АГ при МС, при этом в минимальной степени оказывая влияние на метаболический статус. Применение комбинированной терапии валсартаном, амлодипином и алискиреном при АГ у пациентов с МС и подагрой оправданно с патогенетической и патофизиологической точки зрения, учитывает высокую эффективность терапии, а также метаболическую нейтральность препаратов.

Литература

- Vazquez-Mellado J., Garsia C.G., Vazquez S.G. et al. Metabolic syndrome and ischemic heart disease in gout. *J Clin Rheumatol* 2004; 10 (3):105–109.
- Eliseev M.S., Barskova V.G., Nasonov E.L. Insulin resistance syndrome in patients with gout and its influence on uric acid concentration and severity of arthritis. *Ann Rheum Dis* 2006; 65 (Suppl II): 432.
- Choi H.K., Ford E.S., Li C., Curhan G. Prevalence of the Metabolic Syndrome in Patients With Gout: The Third National Health and Nutrition Examination Survey. *Arthritis Rheum* 2007; 57:109–115.
- Højeggen A., Alderman M.H., Kjeldsen S.E. et al. The impact of serum uric acid on cardiovascular outcomes in the LIFE study. *Kidney Int* 2004; 65(3): 1041–1049.
- Reyes A.J. Cardiovascular drugs and serum uric acid. *Cardiovasc Drugs Ther* 2003; 17(5–6): 397–414.
- Kobalava Zh.D., Tolkacheva V.V. Uric acid is a key link cardiorenal continuum? Part I. *Klinicheskaya farmakologiya i terapiya* 2003; 12: 15–19. Russian (Кобалава Ж.Д., Толкачева В.В. Мочевая кислота — ключевое связующее звено кардиоренального континуума? Часть I. Клиническая фармакология и терапия 2003; 12: 15–19).
- Perlstein T.S., Guminski O., Hopkins P.N., et al. Uric acid and the state of the intrarenal renin-angiotensin system in humans. *Kidney Int* 2004; 66:1465–1470.
- Takahashi S., Moriaki Y., Yamamoto T. et al. Effects of combination treatment using anti-hyperuricemic agents with fenofibrate and/or losartan on uric acid metabolism. *Ann Rheum Dis* 2003; 62: 572–575.
- Taylor W. Management of hypertension and dyslipidaemia in patients presenting with hyperuricaemia. *Clin med* 2002; 80(2): 77–78.
- Mychka V.B., Blinova N.V., Chazova I.E. Effective antihypertensive therapy in patients with metabolic syndrome. *Sistemnye gipertenzii* 2010; 3:71–75. Russian (Мычка В.Б., Блинова Н.В., Чазова И.Е. Эффективная антигипертензивная терапия у больных с метаболическим синдромом. Системные гипертензии 2010; 3:71–75).
- Karpov Yu.A., Chazova I.E., Vighdorchik A.V. Efficacy and security of a fixed combination of amlodipine and valsartan in the treatment of hypertension in clinical practice: results of the Russian observational study EKSTRA-2. *Sistemnye gipertenzii* 2010; 4:14–21. Russian (Карпов Ю.А., Чазова И.Е., Вигдорчик А.В. Эффективность и безопасность фиксированной комбинации амлодипина и валсартана в лечении артериальной гипертензии в условиях реальной клинической практики: результаты Российского наблюдательного исследования ЭКСТРА-2. Системные гипертензии 2010; 4:14–21).
- Chazova I.E., Fomin V.V., Razuvaeva M.A., Vighdorchik A.V. Resistant and uncontrolled hypertension in the Russian Federation: epidemiological characteristics and treatment approaches (Russian Register of uncontrolled and resistant hypertension REGATTA "Resistant Arterial Hypertension"). *Kardiologicheskii vestnik* 2011; VI (1): 40–48. Russian (Чазова И.Е., Фомин В.В., Разуваева М.А., Вигдорчик А.В. Резистентная и неконтролируемая артериальная гипертензия в Российской Федерации: эпидемиологическая характеристика и подходы к лечению (Российский регистр неконтролируемой и резистентной артериальной гипертензии РЕГАТА «РЕЗИСТЕНТНАЯ ГИПЕРТЕНЗИЯ АрТериАльная»). Кардиологический вестник 2011; VI (1): 40–48).
- Jordan J., Engeli S., Boye S.W. et al. Direct Renin Inhibition With Aliskiren in Obese Patients With Arterial Hypertension. *Hypertension* 2007; 49(5): 1047–1055.
- Abbott R.D., Brand F.N., Kannel W.B., Castelli W.P. Gout and coronary heart disease: the Framingham Study. *J Clin Epidemiol* 1988; 41:237–242.

Поступила 18.07.2011

Принята в печать 29.08.2011



КО-ЭКСФОРЖ

амлодипин/валсартан/гидрохлоротиазид

- Первая и единственная в России комбинация БРА, АК и диуретика в одной таблетке, рекомендованная РМОАГ^{1,2}
- Снижает АД достоверно лучше комбинаций из двух препаратов^{3,4}
- Различные дозировки для удобства подбора терапии¹

КО-ЭКСФОРЖ — тройная сила в одной таблетке для контроля АД!

Краткое описание

Ко-Эксфорж (Co-Exforge®)

Лекарственная форма

Амлодипин (в форме безилата) + валсартан + гидрохлоротиазид (ГХТЗ). Таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 5/160/12,5 мг, 10/160/12,5 мг

Показания

Артериальная гипертензия II и III степени.

Способ применения и дозы

Рекомендуемая суточная доза — 1 таблетка Ко-Эксфоржа, содержащая амлодипин/валсартан/ГХТЗ в дозе 5/160/12,5 мг или 10/160/12,5 мг

Противопоказания

- Повышенная чувствительность к амлодипину, валсартану, ГХТЗ, другим производным сульфонида, производным дигидропиридина и другим вспомогательным компонентам препарата
- Беременность и период грудного вскармливания
- Выраженные нарушения функции печени (более 9 баллов по шкале Чайлд-Пью)
- Выраженные нарушения функции почек (КК менее 30 мл/мин), анурия
- Рефрактерная к адекватной терапии гипотензия, гипонатриемия, гиперкальциемия, а также гиперурикемия с клиническими проявлениями
- Возраст до 18 лет (эффективность и безопасность не установлены)

Предостережения

Рекомендуется соблюдать осторожность у пациентов с риском возникновения гипотензии при гипонатриемии и/или снижении объема циркулирующей крови. С нарушением функции почек или системной красной волчанкой. Нет данных относительно применения препарата у пациентов с односторонним или двусторонним стенозом почечных артерий, или стенозом артерии единственной почки, или после недавно перенесенной трансплантации почки. Возможны нарушения водно-электролитного баланса (рекомендовано тщательное наблюдение), толерантности к глюкозе, уровня холестерина, триглицеридов и мочевой кислоты. При необходимости отмены бета-адреноблокаторов перед началом терапии препаратом Ко-Эксфорж дозу бета-адреноблокаторов следует уменьшать постепенно. Препарат назначают с осторожностью у пациентов с нарушениями функции печени, obstructive желчевыводящих путей. Как и при применении других вазодилаторов, следует соблюдать особую осторожность у пациентов с митральным или аортальным стенозом и гипертриглицеридемической obstructive кардиомиопатией. Не рекомендуется применять Ко-Эксфорж в период кормления грудью и у пациенток, планирующих забеременеть.

Необходимо соблюдать осторожность при управлении автомобилем и работе с механизмами.

Взаимодействие

Следует соблюдать осторожность и проводить регулярный контроль при применении вместе с препаратами, содержащими литий. Применять с осторожностью с лекарственными средствами, повышающими уровень калия, при сочетании с другими антигипертензивными препаратами, курареподобными веществами, НПВС, кортикостероидами, АКГТ, амфотерицином, карбеноксолоном, пенициллином G, салициловой кислотой, дигоксином, антиагрегационными средствами, аллопуринолом, амантадином, дизоксидом, цитотоксическими препаратами, антихолинергическими веществами, метилдопой, холистерамином, витамином D, солями кальция, карбамазепином и циклоспорином.

Побочные эффекты

Наиболее часто отмечаемые нежелательные явления (НЯ): насморк, грипп, головная боль, пастозность, периферические отеки, повышенная утомляемость, приливы крови к лицу, астения, диспепсия, головокружение, тахикардия, сердцебиение, ортостатическая гипотензия, кашель, боль в глотке, диарея, тошнота, боль в животе, запор, сухость во рту, сыпь, зрительная, онемение суставов, боль в спине, артралгия. Редко встречаемые, но тяжелые НЯ: гиперчувствительность, обморок, гипотензия. **Дополнительные потенциально тяжелые НЯ, отмечаемые при применении амлодипина в качестве монотерапии:** лейкопения, панкреатит, гепатит, тромбоцитопения, васкулит, периферическая невропатия, ангионевротический отек, моноформная экссудативная эритема. В продолжительном плацебо-контролируемом исследовании (PRAISE-2) у больных с сердечной недостаточностью III и IV степени (по NYHA) нешишечной этиологии при применении амлодипина отмечалось увеличение частоты возникновения отека легких, при отсутствии значимых различий по частоте развития ухудшения течения сердечной недостаточности в сравнении с плацебо. При применении амлодипина сообщалось о случаях развития инфаркта миокарда, или повышения частоты приступов стенокардии, или аритмии (включая желудочковую тахикардию и фибрилляцию предсердий). Оценка связи данных НЯ с применением амлодипина затруднена из-за сходных симптомов сопутствующих заболеваний. **Дополнительные потенциально тяжелые НЯ, связанные с применением валсартана в качестве монотерапии:** нейтропения. **Дополнительные потенциально тяжелые НЯ, связанные с применением гидрохлоротиазида в качестве монотерапии:** аритмия, некротизирующий васкулит, токсический эпидермальный некролиз, волчаночноподобные реакции; обострение кожных проявлений системной красной волчанки, панкреатит, лейкопения, агранулоцитоз, угнетение костномозгового кроветворения, гемолитическая анемия, гиперчувствительность, респираторный дистресс-

синдром, пневмонит, отек легких. **Дополнительные потенциально тяжелые НЯ, отмечаемые при применении комбинации валсартан/ГХТЗ:** отек легких, некардиогенный отек легких, бронхит, острый бронхит, гипотензия, ангионевротический отек, сыровоточная болезнь, васкулит, почечная недостаточность.

Формы выпуска

Таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 5 мг + 160 мг + 12,5 мг, 10 мг + 160 мг + 12,5 мг. По 2 блистера по 14 таблеток вместе с инструкцией по медицинскому применению в картонную пачку.

Примечание для врача

Прежде, чем назначить препарат, пожалуйста, прочитайте также инструкцию по применению. «Новartis Фарма АГ», Швейцария, произведено «Новartis Фарма Штайн АГ», Швейцария. **Регистрационное удостоверение:** ЛСР-00855110. Дата регистрации: 23.08.2010 г.

РМОАГ — Российское медицинское общество по артериальной гипертензии,

БРА — блокаторы рецепторов ангиотензина II,

АК — антагонист кальция,

АД — артериальное давление.

1. Инструкция по медицинскому применению препарата Ко-Эксфорж, «Новartis Фарма», Россия. 2010. 2. Диагностика и лечение артериальной гипертензии. Рекомендации РМОАГ и ВНОК 2010 (четвертый пересмотр). Системные гипертензии. 2010. №3. 5-26. 3. Calhoun D. et al. Triple Antihypertensive Therapy With Amlodipine, Valsartan, and Hydrochlorothiazide: A Randomized Clinical Trial. Hypertension. 2009; 54: 32-39. 4. Calhoun D. et al. Amlodipine/Valsartan/Hydrochlorothiazide Triple Combination Therapy in Moderate/Severe Hypertension: Secondary Analyses Evaluating Efficacy and Safety. Adv Ther 2009; 26 (11): 1012-1023.



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

ВАРФАРИН НИКОМЕД



ВАРФАРИН НИКОМЕД – лечение и профилактика тромбозов и эмболии

- Профилактика тромбоэмболических осложнений (инсульта) у пациентов с фибрилляцией предсердий
- Профилактика тромбоэмболических осложнений у пациентов с поражениями сердечных клапанов или с протезированными клапанами сердца
- Лечение и профилактика тромбозов и эмболий кровеносных сосудов: острого и рецидивирующего венозного тромбоза
- Эмболии лёгочной артерии
- Профилактика послеоперационных тромбозов
- Вторичная профилактика инфаркта миокарда и профилактика тромбоэмболических осложнений после инфаркта миокарда



NYCOMED

ООО «Никомед Дистрибьюшн Сентэ»: 119048, Москва, ул. Усачёва, 2, стр. 1, т.: (495) 933 5511, ф.: (495) 502 1625, www.nycomed.ru, www.warfarin.ru.
Варфарин Никомед: рег. уд. № П N013469/01. Подробная информация в инструкции по медицинскому применению. Информация для специалистов здравоохранения.

ЛИЗИС ТРОМБА ЛЕВОГО ЖЕЛУДОЧКА В РЕЗУЛЬТАТЕ КОМБИНИРОВАННОЙ АНТИКОАГУЛЯНТНОЙ ТЕРАПИИ ФРАКСИПАРИНОМ И ВАРФАРИНОМ У БОЛЬНОЙ ДИЛАТАЦИОННОЙ КАРДИОМИОПАТИЕЙ С ХРОНИЧЕСКОЙ СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТЬЮ. ОПИСАНИЕ КЛИНИЧЕСКОГО СЛУЧАЯ

О.В. Ускова*, К.О. Соболев, Г.Е. Гендлин, А.В. Мелехов

Российский Национальный Исследовательский Медицинский Университет им. Н.И.Пирогова.
117997, Москва, ул. Островитянова, д. 1

Лизис тромба левого желудочка в результате комбинированной антикоагулянтной терапии фраксипарином и варфарином у больной дилатационной кардиомиопатией с хронической сердечной недостаточностью. Описание клинического случая

О.В. Ускова*, К.О. Соболев, Г.Е. Гендлин, А.В. Мелехов

Российский Национальный Исследовательский Медицинский Университет им. Н.И.Пирогова. 117997, Москва, ул. Островитянова, д. 1

Приводится клинический пример, демонстрирующий возможность растворения тромба в левом желудочке в результате комбинированной антикоагулянтной терапии фраксипарином и варфарином у больной дилатационной кардиомиопатией с хронической сердечной недостаточностью и высоким риском тромбозомболических осложнений.

Ключевые слова: дилатационная кардиомиопатия, тромбоз, антикоагулянтная терапия.

РФК 2011;7(4):473-476

Left ventricular clot lysis due to combined anticoagulant therapy with warfarin and fraxiparine in patient with dilated cardiomyopathy and chronic heart failure. The clinical case

O.V. Uskova*, K.O. Sobolev, G.E. Gendlin, A.V. Melekhov

N.I. Pirogov Russian National Research Medical University. Ostrovitianov ul. 1, Moscow, Russia, 117997

Clinical case demonstrating the possibility of the left ventricle clot lysis due to combined anticoagulant therapy with warfarin and fraxiparine in patient with dilated cardiomyopathy, congestive heart failure and high risk of thromboembolic events is described.

Key words: dilated cardiomyopathy, thrombosis, anticoagulation therapy.

Rational Pharmacother. Card. 2011;7(4):473-476

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

Введение

Больные хронической сердечной недостаточностью (ХСН) с регионарной или глобальной систолической дисфункцией имеют склонность к гиперкоагуляции, стазу крови и повышенному тромбообразованию в полостях сердца, в том числе в левом желудочке (ЛЖ), и поэтому входят в группу высокого риска развития тромбозомболических осложнений, в том числе заканчивающихся фатально [1-3]. У больных с дилатационной кардиомиопатией (ДКМП) риск эмболических осложнений находится в пределах от 1% до 3,5% ежегодно и зависит от тяжести систолической дисфункции [4-6]. Таким пациентам показано назначение пероральной антикоагулянтной терапии в течение как минимум трехмесячного периода (у больных с фибрилляцией предсердий — постоянно) с поддержанием сред-

него уровня гипокоагуляции [международного нормализованного отношения (МНО) — в пределах 2,0-3,0] [3,7-9].

Считается, что антикоагулянты не воздействуют на уже сформировавшийся тромб. Тем не менее, наряду с возможностью спонтанного растворения, в литературе приводятся примеры лизиса внутрисердечных тромбов при применении антикоагулянтной терапии. Последствия такого лизирования разнообразны и включают как описания неосложненных случаев [10,12-14], обнадеживающих в плане возможности избежать применения инвазивных методик, так и примеры развития эмболизации нескольких сосудистых регионов тромботическим материалом из ЛЖ и вероятной (не доказанной эхокардиографически и аутопсийно) обтурации митрального отверстия фрагментом тромба, крепящегося к стенке левого предсердия [11,15].

Клинический пример

В настоящей работе мы приводим собственное наблюдение, свидетельствующее о возможности растворения тромба ЛЖ у больной ДКМП и ХСН на фоне применения комбинированной антикоагулянтной терапии.

Больная П., 27 лет, поступила в терапевтическое от-

Сведения об авторах:

Ускова Оксана Васильевна — к.м.н., ассистент кафедры госпитальной терапии № 2 лечебного факультета РНИМУ

Соболев Кирилл Олегович — старший лаборант той же кафедры

Гендлин Геннадий Ефимович — д.м.н., профессор той же кафедры

Мелехов Александр Всеволодович — к.м.н., ассистент той же кафедры

деление ГКБ № 12 ДЗ г. Москвы с жалобами на общую слабость, одышку при минимальной повседневной физической нагрузке, сердцебиение, сухой кашель, отеки нижних конечностей. За три недели до госпитализации появились прогрессирующая одышка при нагрузках, повышенная утомляемость, через неделю присоединился сухой кашель. Участковым врачом-терапевтом указанная симптоматика была расценена как проявление респираторной инфекции. Назначенная терапия имела слабopоложительный эффект, одышка и тахикардия сохранялись. Амбулаторное рентгенологическое исследование органов грудной клетки выявило кардиомегалию (увеличение кардиоторакального индекса, смещение границ сердца влево, выбухание дуги правого предсердия), умеренно выраженные застойные явления в малом круге кровообращения. На электрокардиограмме (ЭКГ) — отклонение электрической оси (ЭОС) влево, изменения миокарда перегородочной и верхушечной области ЛЖ, подобные рубцовым, атриовентрикулярная блокада I степени.

Брат пациентки неоднократно госпитализировался в стационар по поводу ДКМП и декомпенсации ХСН, умер несколько лет назад в молодом возрасте (24 года) от прогрессирующей СН. Мать пациентки страдала ревматическим митральным пороком сердца, по поводу чего в 1997 г. выполнена операция протезирования митрального клапана.

Год назад у пациентки были роды двойней (родоразрешение посредством кесарева сечения). Течение беременности неосложненное. Во время беременности, со слов больной, изменений ЭКГ, симптомов СН не наблюдалось, на консультацию кардиолога участковым терапевтом и гинекологом пациентка не направлялась.

При осмотре в стационаре: общее состояние средней тяжести. Пациентка повышенного питания, гиперстенического телосложения. Рост 180 см, вес 116 кг [индекс массы тела (ИМТ) 35,8 кг/м²]. Кожные покровы нормальной окраски и влажности. Отеки голеней, стоп. Периферические лимфатические узлы не пальпируются. Костно-мышечный аппарат без видимой патологии. Щитовидная железа не увеличена, при пальпации безболезненная, эластической консистенции. Дыхание через нос, свободное, число дыхательных движений в минуту — 20. В легких аускультативно — жесткое дыхание, единичные незвонкие влажные мелкопузырчатые хрипы в нижних отделах. Область сердца не изменена. Перкуторно границы относительной сердечной тупости расширены влево на 1,5 см. Тоны сердца приглушены, ритм правильный, ЧСС — 115 в минуту. В области верхушки выслушивается систолический шум митральной регургитации I-II градации. Пульс удовлетворительных характеристик. АД 120/80 мм рт.ст. Язык чистый. Живот увеличен в объеме за счет подкожно-

жировой клетчатки, доступен пальпации во всех отделах, мягкий, безболезненный. Печень выступает из-под края реберной дуги на 1 см, край закруглен, селезенка не пальпируется. Стул, мочеиспускание в норме. Неврологический статус без патологии.

В биохимическом анализе крови кардиоспецифические ферменты, тропонин, показатели липидного профиля, билирубина, электролитного состава плазмы не отклонялись от пределов нормальных значений, отмечалось умеренное повышение трансаминаз, общей лактатдегидрогеназы, гамма-глутаматтранспептидазы, мочевины и креатинина, умеренное снижение общего белка плазмы и альбумина. С-реактивный белок — 16,5-20 Ед/л. В общем анализе крови при поступлении — незначительный лейкоцитоз (10,1×10³/мкл) с последующей нормализацией уровня лейкоцитов к середине срока стационарного лечения. Радиоиммунологический анализ крови на уровень гормонов щитовидной железы, тиреотропного гормона (ТТГ), антител к тиреопероксидазе не обнаружил отклонений от нормальных параметров.

При рентгенологическом исследовании органов грудной клетки выявлено расширение границ сердца влево, обогащение, деформация легочного рисунка преимущественно в нижних отделах, тяжесть корней легких (рис. 1). ЭКГ (рис. 2): синусовая тахикардия, ЧСС 115 в минуту, отклонение ЭОС влево, картина рубцовых изменений (отсутствие нарастание зубца R с V1 по V4) в перегородочной, верхушечной области ЛЖ, АВ блокада I степени.

Данные эхокардиографического исследования (ЭХОКГ), выполненного в день поступления больной П. в стационар: аорта 3,9 см, стенки уплотнены, пульсация учащена, ритмична, амплитуда ее снижена. Створки аортального клапана тонкие, раскрытие достаточное. Створки митрального клапана несколько уплотнены,



Рис. 1. Рентгенограмма больной П. в переднезадней проекции



Рис. 2. ЭКГ больной П., 27 лет

движутся правильно. Трикуспидальный клапан (ТК) без особенностей. Левое предсердие 3,54 см, конечный диастолический размер правого желудочка 3,65 см, толщина межжелудочковой перегородки 1,0 см, толщина задней стенки ЛЖ 1,0 см, конечный диастолический размер ЛЖ 7,47 см, конечный диастолический объем ЛЖ (по методу Simpson) 274,9 мл, конечный систолический объем ЛЖ 211,4 мл, фракция изгнания 23,1%. Диффузный гипо-акинез миокарда ЛЖ. В верхушке левого желудочка визуализируется пристеночное, малоподвижное, гиперэхогенное образование, распространяющееся также на переднюю стенку, размерами 4,0×3,0 см и 5,5×1,49 см (рис. 3). Отмечается расхождение листков перикарда до 0,8 см в диастолу, коллабирования правых камер сердца не выявлено. При доплер-ЭХОКГ — митральная регургитация 2 ст., регургитация на трикуспидальном клапане 2 ст., систо-

лическое давление в легочной артерии 40 мм рт.ст.

Полученные данные клинко-инструментального обследования позволили поставить диагноз: Дилатационная кардиомиопатия. Систолическая дисфункция ЛЖ. Пристеночный тромбоз ЛЖ. Хроническая сердечная недостаточность III ФК. Легочная гипертензия I ст. Конституциональное ожирение 2 ст.

Проводимое лечение: диета с ограничением соли, жидкости, животных жиров, энергетической ценности рациона; периндоприл 2,5 мг/сут, бисопролол 3,75 мг/сут, фраксипарин подкожно 0,3 мл 3 раза/сут в течение недели с последующим переходом на варфарин и титрацией дозы последнего в зависимости от показателя МНО (достижение терапевтической эффективной дозы 3,75 мг в сутки при целевых значениях МНО среднего уровня гипокоагуляции), фуросемид 10 мг утром.

Результатами терапии явились улучшение самочувствия больной, уменьшение клинических признаков сердечной недостаточности — выраженности одышки, утомляемости, сердцебиения, исчезновение отеков нижних конечностей, снижение веса на 4 кг, повышение функционального класса до II, редукция застойных хрипов в легких, урежение ЧСС до 70/мин. При контрольном ЭХОКГ исследовании через две нед со дня поступления пациентки в стационар отмечалось исчезновение признаков тромба ЛЖ (рис. 4) при сохраняющейся дилатации и выраженной систолической дисфункции последнего.

Обсуждение

Развитие системной эмболии у больных, имеющих тромбы в полостях сердца, объясняется не только фрагментацией биоматериала, но и тенденцией к новому тромбообразованию на шероховатой поверх-

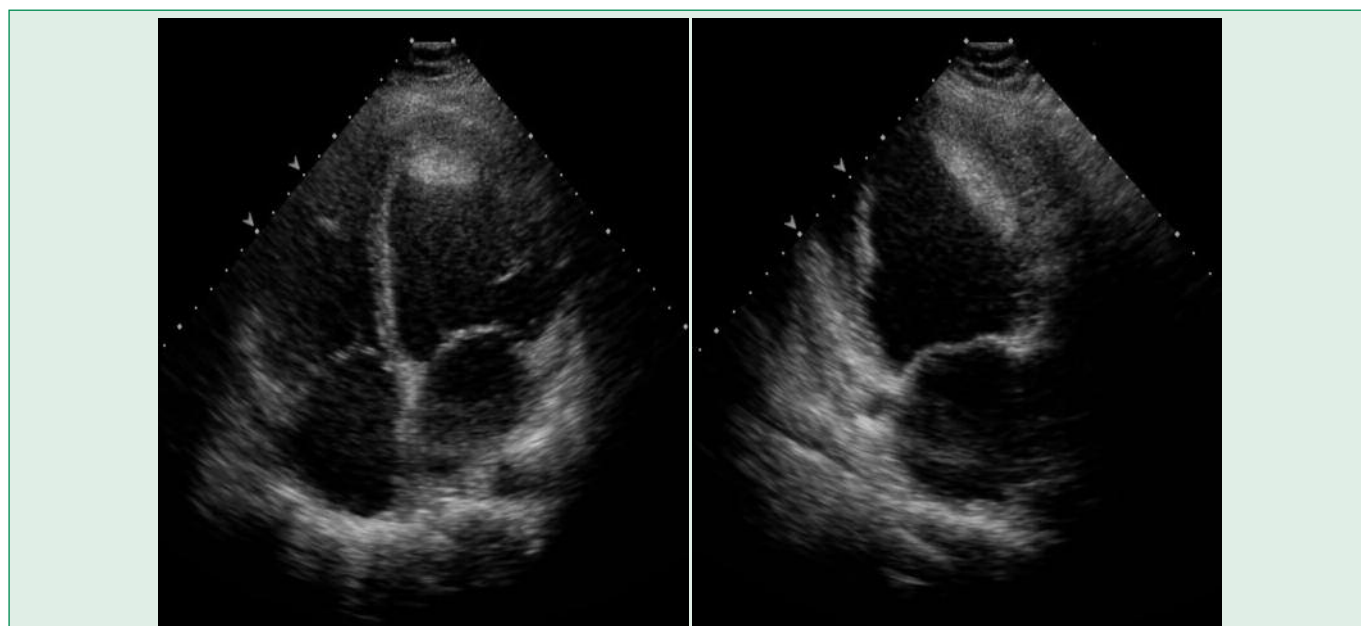


Рис. 3. ЭХОКГ больной П. при поступлении в стационар

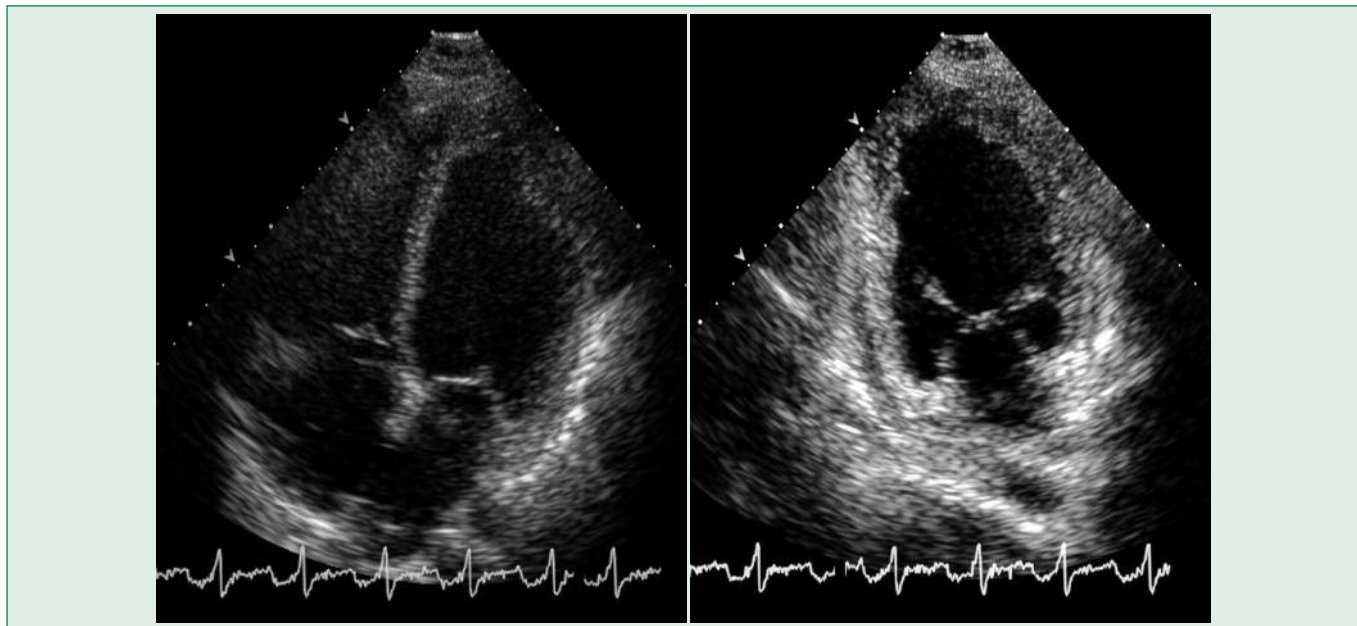


Рис. 4. ЭХОКГ больной П. через две недели лечения

ности уже сформированных тромбов и поврежденном эндотелии путем запуска преимущественно контактного механизма коагуляции и агрегации [16, 17]. К тому же, контактная активация по сравнению с запуском коагуляции тканевым фактором приводила к образованию быстро растущих более плотных и «дольше живущих» тромбов. Рост МНО сопровождался прогрессивным удлинением времени начала тромбообразования и снижением скорости формирования и уплотнения тромба и сокращением времени начала фибринолиза [17].

На протяжении десятилетий применение варфарина является базисом постоянной антикоагулянтной тера-

пии для предотвращения вторичных тромботических осложнений и системных эмболий у пациентов с высоким риском их развития.

Заключение

Данный клинический пример демонстрирует возможность растворения тромба ЛЖ на фоне антикоагулянтной терапии у больной с хронической сердечной недостаточностью и высоким риском тромбоэмболических осложнений, связанным с наличием дилатации полости и систолической дисфункции, пристеночного тромбоза ЛЖ.

Литература

1. Doufekias E., Segal A.Z., Kizer J.R. Cardiogenic and Aortogenic Brain Embolism. *J Am Coll Cardiol* 2008;51(11):1049-59.
2. National guidelines for diagnosis and treatment of chronic heart failure (third revision). *Serdechnaya nedostatochnost'* 2010; 11(1): 3-62. Russian (Национальные рекомендации ВНОК и ОССН по диагностике и лечению хронической сердечной недостаточности (третий пересмотр). Сердечная недостаточность 2010; 11(1): 3-62).
3. Sacco R.I., Adams R., Albers G. et al. Guidelines for prevention of stroke in patients with ischemic stroke or transient ischemic attack. *Stroke* 2006; 37: 577-617.
4. Pulicino P.M., Halperin J.L., Thompson J.L. Stroke in patients with heart failure and reduced left ventricular ejection fraction. *Neurology* 2000; 54: 288-294.
5. Freudenberger R.S., Hellkamp A.S., Halperin J.L. et al. Risk of thromboembolism in heart failure: an analysis from the Sudden Cardiac Death in Heart Failure Trial (SCD-HeFT). *Circulation* 2007; 115: 2637-2641.
6. Dries D.L., Rosenberg Y.D., Wacławski M.A., Domanski M.J. Ejection fraction and risk of thromboembolic events in patients with systolic dysfunction and sinus rhythm: evidence for gender differences in the studies of left ventricular dysfunction trials. *J Am Coll Cardiol* 1997; 29: 1074-1080.
7. Kudryashova B.A. Oral anticoagulation therapy. Indications for the use of oral anticoagulants based on the recommendations of the All-Russian Association for the Study of thrombosis, hemorrhage and vascular pathology behalf A.A. Schmidt. *Serdechnaya Nedostatochnost'* 2004;5(1):37-39. Russian (Кудряшова Б.А. Терапия оральными антикоагулянтами. Показания для применения оральных антикоагулянтов: по материалам рекомендаций Всероссийской ассоциации по изучению тромбозов, геморрагий и патологии сосудов им. А.А. Шмидта. Сердечная Недостаточность 2004;5(1):37-39).
8. Antman E.M., Anbe D.T., Armstrong P.W. et al. ACC/AHA guidelines for the management of patients with ST-elevation myocardial infarction – executive summary: a report of the American College of Cardiology/ American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Writing Committee to Revise the 1999 Guidelines for the Management of Patients With Acute Myocardial Infarction). *J Am Coll Cardiol* 2004; 44: 671-719.
9. Gendlin G.E. The use of anticoagulants in chronic heart failure. *Serdechnaya nedostatochnost'* 2005; 6(6): 266. Russian (Гендлин Г.Е. Применение антикоагулянтов при хронической сердечной недостаточности. Сердечная недостаточность 2005; 6(6): 266).
10. Zaidi S.M., Al-Khuwaitir T.S., Wani B.A., Alaffi E. Resolution of a large left ventricular thrombus with anticoagulation alone. *Saudi Med J*, 2005, Sep; 26 (9): 1445-1448.
11. Kawata M., Araki S., Adachi K., Mukai T., Ikoma T. Follow-up observation of a patient with left ventricular thrombus by echocardiography. *Kobe J Med Sci* 1995; 41(3): 63-70.
12. Storozhakov G.I., Blokhina I.G., Selivanov A.I., Gendlin G.E. Atypical thrombosis of the left ventricle with spontaneous lysis of thrombus in acute myocardial infarction without Q wave. *Kardiologiya* 1996; 11: 103-104. Russian (Сторожаков Г.И., Блохина И.Г., Селиванов А.И., Гендлин Г.Е. Атипичный тромбоз левого желудочка со спонтанным лизисом тромба в остром периоде инфаркта миокарда без зубца Q. Кардиология 1996; 11: 103-104).
13. Ogata C., Nakatani S., Yamagishi M. Images in cardiology. Fragile left atrial thrombus successfully treated with anticoagulants. *Heart* 2003; 89: 60.
14. Robles P., Jimenez J.J., Huémos A.I. Complete lysis of the left ventricular giant thrombus with anticoagulation therapy alone. *Clin Cardiol* 2009; 32 (7): E 38-39.
15. Roy A., Naik N., Nagesh C.M., Saxena A. Fatal freely mobile left atrial thrombus: fallout of anticoagulation? *J Am Soc Echocardiogr* 2009; 22 (7): 863.
16. Suslina Z.A., Fonyakina A.V., editors. Practical cardioneurology. M.: IMA PRESS; 2010. Russian (Суслина З.А., Фонакина А.В., редакторы. Практическая кардионеврология. М.: ИМА ПРЕСС; 2010).
17. Nielsen V.G., Kirklin J.K., Holman W.L., Steeny B.L. Clot lifespan model analysis of the effects of warfarin thrombus growth and fibrinolysis: role of contact protein and tissue factor initiation. *ASAIO J* 2009; 55 (1): 33-40.

Поступила 12.08.2011
Принята в печать 23.08.2011

САРТАНЫ ВТОРОГО ПОКОЛЕНИЯ: РАСШИРЕНИЕ ТЕРАПЕВТИЧЕСКИХ ВОЗМОЖНОСТЕЙ

С.В. Недогода*

Волгоградский государственный медицинский университет. 400131, Волгоград, пл. Павших Борцов, 1

Сартаны второго поколения: расширение терапевтических возможностей

С.В. Недогода*

Волгоградский государственный медицинский университет. 400131, Волгоград, пл. Павших Борцов, 1

Проанализированы особенности применения блокатора рецепторов ангиотензина II телмисартана с учетом его клинико-фармакологических характеристик. Особое внимание уделено преимуществам телмисартана перед другими сартанами. Подробно рассмотрены особенности взаимодействия телмисартана с рецепторами, активирующими пролиферацию пероксисом (peroxisome proliferator-activated receptors, PPAR). Характер взаимодействия с этими рецепторами лежит в основе фармакодинамических эффектов представителей различных групп лекарственных препаратов. С учетом представленных данных сделан вывод о существенных преимуществах антигипертензивной терапии с применением телмисартана.

Ключевые слова: телмисартан, рецепторы, активирующие пролиферацию пероксисом, артериальная гипертензия, сердечно-сосудистый риск.

РФК 2011;7(4):477-482

Sartans of the second generation: therapeutic potential extension

S.V. Nedogoda*

Volgograd State Medical University. 1, Pavshikh Bortsov Sq., Volgograd, 400131, Russia

Peculiarities of the treatment with angiotensin II receptor blocker telmisartan are analyzed taking into account its clinical and pharmacological characteristics. Special attention is paid to the telmisartan benefits in comparison with other sartans. Key details of telmisartan interaction with peroxisome proliferator-activated receptors (PPAR) are discussed. Mode of this interaction distinguishes pharmacodynamic effects of different medicines. On the basis of presented data author concludes that antihypertensive therapy with telmisartan provides significant benefits.

Key words: telmisartan, peroxisome proliferator-activated receptors, hypertension, cardiovascular risk.

Rational Pharmacother. Card. 2011;7(4):477-482

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

Введение

Последние годы ознаменовались активным сравнением достоинств и недостатков ингибиторов ангиотензин-превращающего фермента (ИАПФ) и сартанов при лечении артериальной гипертензии (АГ). Эта перманентная дискуссия отодвинула на второй план вопрос о класс-специфических эффектах антигипертензивных средств и поиске препаратов-лидеров в своих классах, что имеет несомненное практическое значение. Дополнительную актуальность эта проблема приобретает в связи с тем, что в настоящее время от 20% до 30% пациентов получают монотерапию (естественно, что у них имеет смысл использовать наиболее эффективный препарат и максимально индивидуализировать фармакотерапию, решающую также проблемы коморбидной патологии). Также доказано, что имеются существенные различия между фиксированными комбинациями антигипертензивных препаратов, причем не только по силе их гипотензивного эффекта, но и по выраженности органопротекции и метаболической нейтральности. При этом принципиальное значение имеют составляющие данных комбинаций.

Еще одним важным требованием к современной антигипертензивной терапии является ожидание её позитивного влияния на компоненты метаболического син-

дрома (избыточный вес, объем жировой ткани, повышенный уровень холестерина и триглицеридов, нарушения углеводного обмена, инсулинорезистентность) и ожирения, которые в популяции в целом и среди пациентов с АГ приобретают характер «неинфекционной эпидемии» [1]. Если рассматривать спектр современных антигипертензивных препаратов с этой позиции, то становится совершенно очевидным, что между представителями одного и того же класса и практически в каждом из них можно выделить как минимум два поколения (генерации). Причем представители новых поколений имеют ряд важных клинически значимых отличий, и можно говорить о том, что многие из них являются бифункциональными антигипертензивными средствами, которые помимо снижения АД оказывают положительное влияние на патогенетические механизмы нарушения обмена углеводов, липидов, ожирения и неинфекционного воспаления [2]. Такая ситуация особенно ярко проявляется при сравнении сартанов первого и второго поколений.

Сартаны

Прежде всего, необходимо озвучить следующую позицию [3]: принципиальных различий между сартанами по силе антигипертензивного действия нет, максимальная разница составляет около 2 мм рт.ст. по систолическому (САД) и диастолическому АД (ДАД), хотя ранее небольшие прямые сравнительные исследования указывали на возможность более существен-

Сведения об авторе:

Недогода Сергей Владимирович — д.м.н., профессор, заведующий кафедрой терапии и эндокринологии ВолгГМУ

Таблица 1. Сартаны: клиническая фармакология [по 4-9] (Данная и последующие таблицы опубликованы с разрешения ООО «Берингер Ингельхайм»)

Сартан	Пик действия, час	T _{1/2}	Кратность приема в сут	Суточная доза, мг	Биодоступность, %	Объем распределения, л	Коэффициент липофильности	Взаимодействие с пищей
Лозартан	1-4	6-9	1-2	50-100	33	34	-2,45 (активные метаболиты)	Минимально
Валсартан	2-4	6-9	1	80-320	25	17	-0,95	↓ на 40-50%
Ирбесартан	1,5-2	11-15	1	150-300	60-80	50-53	1,48	Нет
Кандесартан	3-4	3-11	1-2	8-32	15	9	-0,96	Нет
Эпросартан	1-2	5-9	2	400-600	13	308	-	↓ на 25%
Телмисартан	0,5-1	>20	1	40-160	42-58	500	3,20	↓ на 6%

ных различий между препаратами. Большинство из сартанов (лозартан, валсартан, ирбесартан, кандесартан, эпросартан, олмесартан), используемых в России, являются представителями первого поколения. Безусловно, между ними имеются существенные фармакокинетические различия (табл. 1), но с позиции фармакодинамических эффектов, пожалуй, особняком стоит лозартан, который имеет наибольшую доказательную базу применения при гиперурикемии и неалкогольной жировой болезни печени [10].

В России единственным доступным блокатором рецепторов ангиотензина II (БРА II) второго поколения является телмисартан (Микардис). В отличие от всех других сартанов Микардис оказывает выраженное влияние на рецепторы, активирующие пролиферацию пероксисом (Peroxisome Proliferator Activated Receptor, PPAR), подтипа гамма (γ) и обеспечивает синергизм влияния на ключевые факторы риска развития сердечно-сосудистых осложнений (рис. 1) [11]. Кроме этого, по ряду своих фармакокинетических и фармакологических свойств телмисартан существенно (в разы!) превосходит сартаны первого поколения – валсартан, кандесартан, лозартан, олмесартан, эпросартан, ирбесартан (рис. 2; табл. 1) [6-12].



Рис. 1. PPARγ-агонисты являются синергистами БРА II (Данный и последующие рисунки опубликованы с разрешения ООО «Берингер Ингельхайм»)

Для лучшего понимания терапевтических возможностей, которые отрываются у Микардиса за счет его влияния на PPAR-рецепторы, необходимо представлять физиологические эффекты, регулируемые ими:

- клеточная дифференцировка;
- метаболизм липидов;
- метаболизм углеводов;
- чувствительность жировой ткани к инсулину;
- дифференцировка адипоцитов;
- окисление жирных кислот.

Интерес к PPAR-рецепторам в последнее десятилетие существенно вырос, поскольку стало ясно, что в основе фармакодинамических эффектов представителей различных групп лекарственных препаратов [гиполипидемических (фибраты), гипотензивных (телмисартан), инсулиносенситайзеров (тиазолидиндионы)] лежит их влияние на PPARα и PPARγ –рецепторы [13].

В настоящее время идентифицированы три подтипа PPAR рецепторов: PPARα, PPARβ/δ и PPARγ. PPARδ присутствуют в большинстве тканей [14]. PPARα находятся преимущественно в тканях с высоким уровнем метаболизма жирных кислот (печень, мозг, бурый жир, почки, сердце, скелетные мышцы). PPARγ преобладают в белой и бурой жировой ткани, в меньшей степени –

в сердце и скелетных мышцах. Два последних подтипа рецепторов также экспрессируются сосудистым эндотелием, гладкомышечными клетками сосудов и макрофагальными пенными клетками.

На генном уровне PPARγ-рецепторы в адипоцитах регулируют транспорт свободных жирных кислот (СЖК) из внеклеточного пространства; адипоцит-специфичный-СЖК-связывающий транспортный белок aP2 (FABP4), который транспортирует СЖК в ядро клетки; синтез белков LXRα и инсулин-индуци-

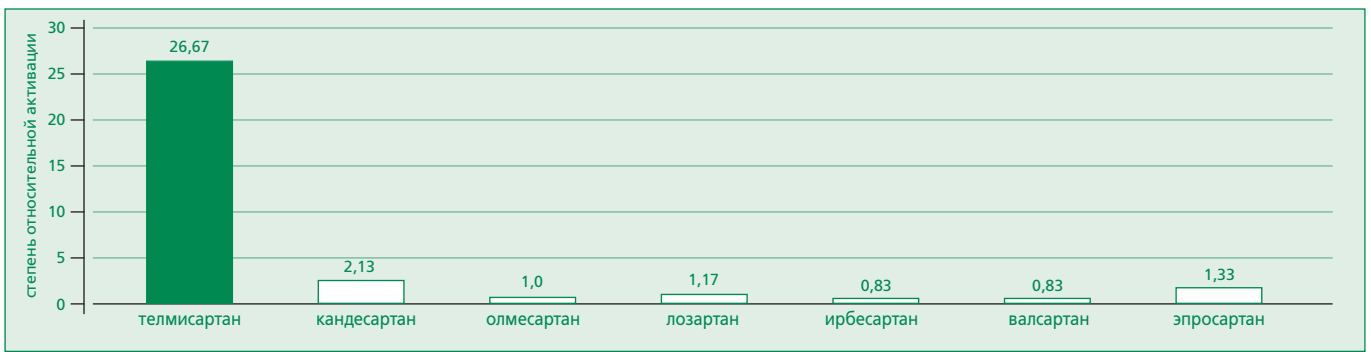


Рис. 2. Сартаны: активация PPARγ-рецепторов [5]

рующего протеина INSIG-1, регуляторов экспрессии и созревания транскрипционного фактора SREBP-1c, фосфоенолпируват-карбоксилазы (PEPCK-C), ключевого фермента глицеронеогенеза в адипоцитах [15].

Экспериментальные и клинические исследования показали ключевую роль PPARγ-рецепторов в регуляции дифференцировки и нормального функционирования адипоцитов, процессе накопления липидов жировой ткани [16]. PPARγ-рецепторы также способствуют превращению макрофагов в пенистые клетки путем увеличения захвата окисленных липопротеинов низкой плотности (ЛПНП), что является одним из важнейших механизмов атерогенеза. Кроме этого, они подавляют продукцию воспалительных цитокинов и повышают чувствительность к инсулину [17].

Таким образом, за счет влияния на PPARγ-рецепторы возможно наличие у классического гипотензивного препарата дополнительных важных клинических свойств.

• *Антиатерогенный и противовоспалительный эффект*

Стимуляция PPARγ-рецепторов сопровождается подавлением экспрессии CD36, что приводит к уменьшению захвата окисленных липопротеидов, снижению образования провоспалительных цитокинов (TNFα, IL-6, IL-1β, IL-2) за счет блокады транскрипции фактора NF-κB и усиления выработки синтазы оксида азота. Кроме этого, активация PPARγ-рецепторов приводит к подавлению экспрессии молекул адгезии, транскрипции гена тромбоксансинтазы, тромбоцитозависимого и базального факторов роста фибробластов [18,19].

• *Нормализация липогенеза и уменьшение инсулинорезистентности*

PPARγ рецепторы преимущественно находятся в белой жировой ткани, в которой регулируют ее массу, дифференцировку преадипоцитов и чувствительность к инсулину [20]. Стимуляция PPARγ2-рецепторов в преадипоцитах увеличивает число малых жировых клеток и переводят в состояние апоптоза более крупные адипоциты в подкожной и висцеральной жировой тканях [21]. Это повышает чувствительность тканей к инсулину, так как именно более крупные адипоциты наименее чувствительны к инсулину и способны к продукции ли-

попротеинлипазы. Все это приводит к тому, что вторично уменьшается продукция резистина, лептина, IL-6, ФНО-α, ингибитора активатора плазминогена 1 (PAI-1) и протеина хемотаксиса моноцитов-1 (MCP-1) [22].

Благоприятное влияние на экспрессию адипонектина является наиболее важным фактором в коррекции инсулинорезистентности благодаря тому, что улучшает чувствительность печени к инсулину [17], нормализует содержание липидов (в том числе триглицеридов) в ней, в том числе у больных сахарным диабетом 2 типа.

Принципиально важно, что телмисартан оказывает значительно более выраженное положительное влияние в сравнении с сартанами первого поколения (рис. 3-6).

• *Нормализация углеводного обмена*

PPARγ-рецепторы в последние годы стали рассматриваться как одно из ключевых звеньев патогенеза инсулинорезистентности и метаболического синдрома [24], поскольку они обеспечивают регуляцию образования глюкозы в печени, влияя на окисление жирных кислот. При активации PPARγ-рецепторов скелетных мышц повышается поглощение глюкозы тканями и уменьшается уровень глюкозы в крови. Благодаря снижению уровня СЖК и глюкозы в крови подавляются липо- и глюкотоксичность и восстанавливается секреторная активность β-клеток поджелудочной железы [25].

Необходимо еще раз подчеркнуть, что телмисартан — единственный из всех сартанов, которому свойственно комплексное влияние на показатели углеводного, липидного обмена и основные патогенетические факторы развития метаболического синдрома и ожирения. Так, в исследовании [26] у пациентов с АГ и сахарным диабетом 2 типа после перевода пациентов с 6-месячной терапии валсартаном (80 мг/сут) или кандесартаном (8 мг/сут) на телмисартан (40 мг/сут) через 12 нед наблюдалось достоверное улучшение метаболических показателей (рис. 7, 8).

Кроме этого, прямые сравнительные исследования телмисартана с другими представителями этого класса антигипертензивных препаратов однозначно указывают на его более выраженное положительное влияние на показатели углеводного и липидного обмена (рис. 9, 10).

Идея использования одновременной блокады ре-

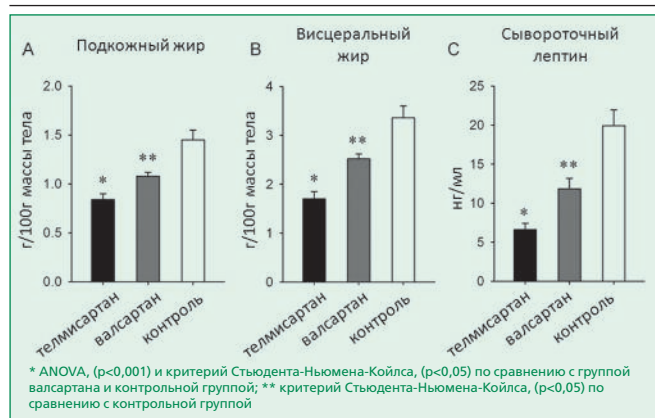


Рис. 3. Масса жировой ткани и уровень лептина при терапии телмисартаном и валсартаном [23]

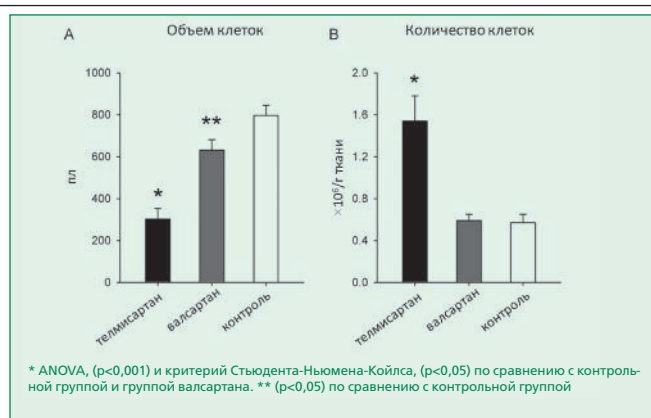


Рис. 4. Объем (пиколитр) и количество адипоцитов при терапии телмисартаном и валсартаном [23]

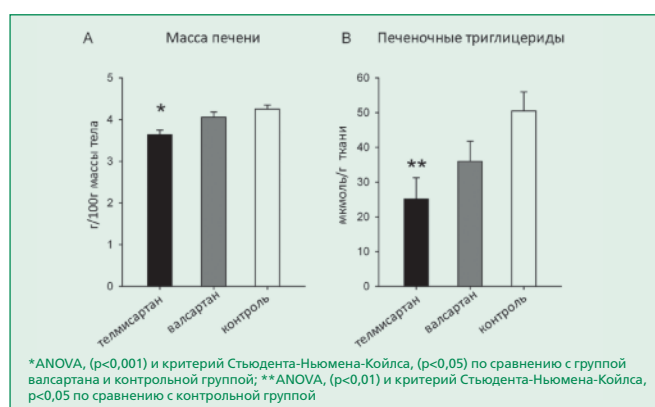


Рис. 5. Уровень триглицеридов и массы печени при терапии телмисартаном и валсартаном [23]

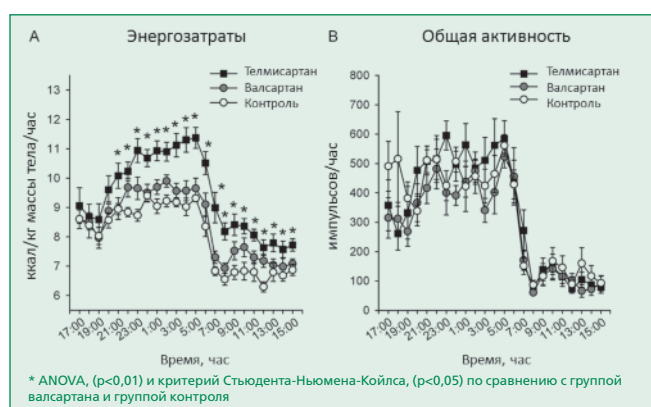


Рис. 6. 24-часовые энергозатраты и активность при терапии телмисартаном и валсартаном [23]

цепторов ангиотензина II и активации PPAR γ -рецепторов не нова. Так предпринимались попытки сочетанного применения сартанов и тиазолидиндионов. Было показано, что при сравнении эффекта пиоглитазона (1 мг/кг/день) в сочетании с кандесартаном и высокой дозы пиоглитазона (2 мг/кг/день) в виде монотерапии сочетание пиоглитазона с кандесартаном имеет очевидные преимущества [29].

Микардис сочетает в себе два механизма воздействия на систему рецепторов PPAR γ . С одной стороны, БРА II селективно блокируют рецепторы AT $_1$, что приводит к стимуляции рецепторов AT $_2$ и PPAR γ . С другой стороны, БРА II могут проникать через мембрану клетки и ядра и связываться непосредственно с рецепторами PPAR γ , активируя продукцию инсулиночувствительного протеина [30]. При этом важно подчеркнуть, что Микардис является частичным агонистом PPAR γ рецепторов, а значит лишен тех нежелательных эффектов влияния на сердечно-сосудистую систему (табл. 2), которые имеются у тиазолидиндионов, что обусловлено частичной, а не полной активацией PPAR γ -рецепторов. При этом блокада ренин-ангиотензин-альдостероновой системы Микардисом препятствует увеличению реабсорбции

натрия и воды почками в ответ на периферическую вазодилатацию [21].

По сравнению с другими сартанами Микардис обладает максимальной эффективностью в отношении активации PPAR γ рецепторов. Структура молекулы телмисартана имеет сходство с тиазолидиндионами и обеспечивает два механизмами действия: блокирование AT $_1$ -рецепторов и частичную активацию PPAR γ -рецепторов, которая составляет приблизительно 25–30% от максимального уровня, достигаемого при приеме пиоглитазона или розиглитазона (табл. 3) [31].

Наличие у телмисартана дополнительных свойств, определяемых его влиянием на PPAR γ -рецепторы, в значительной мере решает проблему комбинации с тиазидными диуретиками. Эффекты телмисартана, опосредуемые PPAR γ -рецепторами, в наибольшей степени нивелируют возможные побочные эффекты при использовании в комбинированной терапии тиазидных диуретиков. Так, в ряде исследований (ALLHAT, INSIGHT, ALPINE, ASCOT, PHYLLIS, CROSS, MEDICA) было показано, что у проблемных пациентов с АГ использование тиазидных диуретиков повышает уровень глюкозы крови, мочевой кислоты, холестерина, триглицеридов и уси-

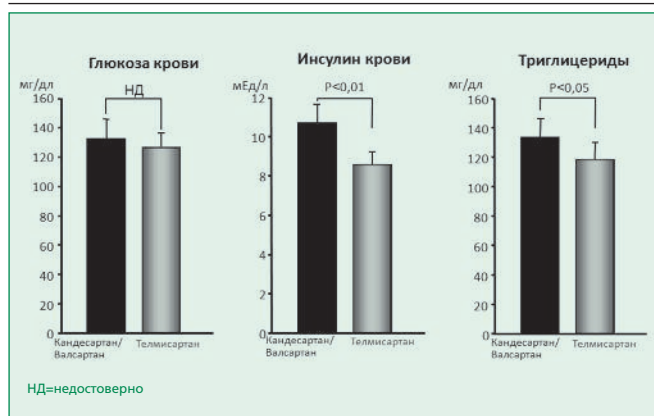


Рис. 7. Метаболические эффекты: последствия замены валсартана и кандесартана на телмисартан (1) [26]

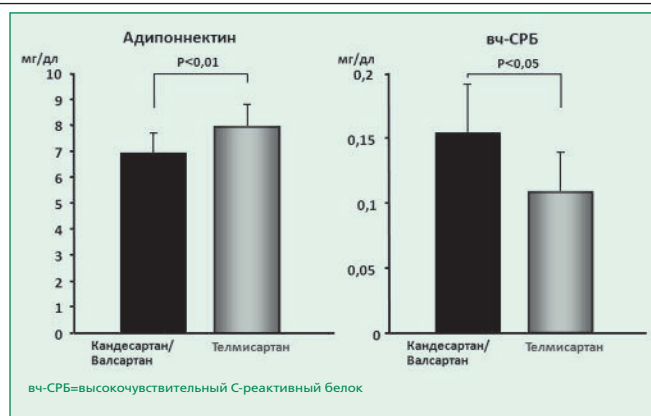


Рис. 8. Метаболические эффекты: последствия замены валсартана и кандесартана на телмисартан (2) [26]

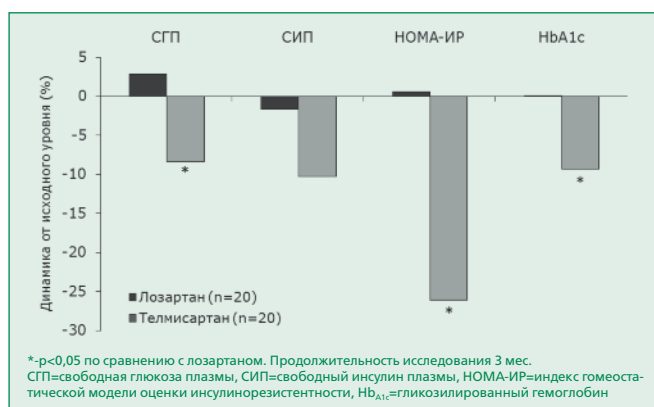


Рис. 9. Влияние телмисартана на показатели углеводного и липидного обмена [27]

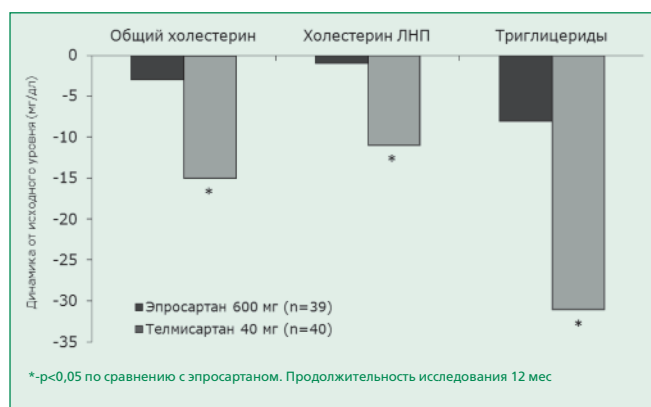


Рис. 10. Влияние телмисартана на показатели липидного обмена [28]

лирует инсулинорезистентность. В свете изложенного становится очевидным, что в ряду комбинаций БРА II и гидрохлортиазида (ГХТЗ) сочетание телмисартана 80 мг и ГХТЗ 12,5 мг (МикардисПлюс) является наиболее безопасным с точки зрения снижения риска возможных побочных метаболических эффектов в сравнении с другими комбинациями «БРА II и ГХТЗ». Кроме этого, риск развития гипокалиемии (основной причины повышения уровня глюкозы) при увеличении дозы телмисартана до 80 мг существенно снижается (рис. 11).

Важными представляются результаты исследования SMOOTH (A comparison of Telmisartan plus HCTZ with amlodipine plus HCTZ in Older patients with predominantly Systolic hypertension) [33], в котором МикардисПлюс

80/12,5 мг оказался эффективнее, чем валсартан/ГХТЗ (160/12,5 мг/), у 840 пациентов с ожирением (ИМТ>27 кг/м²) и АГ, в большей степени снижая САД и ДАД, соответственно, на 3,9 и 2,0 мм рт.ст. (<0,001). Интересен и тот факт, что телмисартан высокоэффективен при АГ, индуцированной высококалорийным питанием [34].

Логично и то, что сочетание у телмисартана двух свойств приводит к существенному снижению риска развития сахарного диабета 2 типа. Так, в исследованиях TRANSCEND [35] и PROfESS [36] была доказана способность препарата снижать риск развития сахарного диабета 2 типа на 16% (p<0,05) у пациентов с высоким и очень высоким риском развития сердечно-сосудистых осложнений.

Таблица 2. Эффекты агонистов PPAR γ -рецепторов

Эффект	Неселективные PPAR γ активаторы (глитазоны)	Селективные PPAR γ активаторы (телмисартан)
Улучшение метаболизма глюкозы и липидов	ДА	ДА
Гипертрофия адипоцитов	ДА	НЕТ
Задержка жидкости	ДА	НЕТ
Прибавка в весе	ДА	НЕТ

Таблица 3. Биологические эффекты PPAR γ -агонистов и БРА II — синергизм в снижении риска развития СД

Эффект	PPAR γ	БРА II
Утилизация глюкозы скелетными мышцами	↑↑↑	↑
Образование глюкозы печенью	↓	?
Предотвращение апоптоза β -клеток	↑↑	↑
Продукция адипонектина		
• Воспаление	↓↓	?
• Адипонектин	↑↑↑	↑
Циркулирующие биомаркеры		
• С-реактивный белок	↓↓↓	↓
• Тканевый активатор плазминогена	↓↓	↓↓

Заключение

Будущее класса сартанов тесно связано с развитием бифункциональных препаратов. Микардис — первый и единственный зарегистрированный в России сартан второго поколения, имеющий два механизма действия и влияющий на несколько терапевтических ми-

Литература

- Kjeldsen S., Naditch-Brule L., Perlini S. et al. Increased prevalence of metabolic syndrome in uncontrolled hypertension across Europe: the Global Cardio-metabolic Risk Profile in Patients with hypertension disease survey. *J Hypertens* 2008; 26: 2064–70.
- Ram C. Angiotensin receptor blockers: current status and future prospects. *Am J Med* 2008; 121: 656–63.
- Nixon R.M., Muller E., Lowy A., Falvey H. Valsartan vs. other angiotensin II receptor blockers in the treatment of hypertension: a meta-analytical approach. *Int J Clin Pract* 2009; 63 (5): 766–775.
- Song J.C., White C.M. Olmesartan medoxomil (CS-866). An angiotensin II receptor blocker for treatment of hypertension. *Formulary* 2001; 36: 487–499.
- Sharpe M., Jarvis B., Goa K.L. Telmisartan: a review of its use in hypertension. *Drugs* 2001; 61 (10): 1501–29.
- Burnier M., Brunner H.R. Angiotensin II receptor antagonists. *Lancet* 2000; 355 (9204): 637–45.
- Brunner H.R. The new oral angiotensin II antagonist olmesartan medoxomil: a concise overview. *J Hum Hypertens* 2002; 16 Suppl 2: S13–6.
- Differences Among Angiotensin II Receptor Blockers. *US Pharm* 2004; 10: HS19–HS25.
- Kakuta H et al. Telmisartan has the strongest binding affinity to angiotensin II type 1 receptor: comparison with other angiotensin II type 1 receptor blockers. *Int J Clin Pharmacol Res* 2005; 25: 41–51.
- Nedogoda S.V. Hyperuricaemia and kidney damage in patients with hypertension and metabolic syndrome. Quality of life. *Kachestvo zhizni. Meditsina* 2008; 3: 16–27. Russian (Недогода С.В. Гиперурикемия и поражение почек у больных с артериальной гипертензией и метаболическим синдромом. Качество жизни. Медицина 2008; 3: 16–27).
- Benson S., Pershad Singh H., Ho C et al. Identification of telmisartan as a unique angiotensin II receptor antagonist with selective PPAR γ modulating activity. *Hypertension* 2004; 43 (5): 993–1002.
- Schupp M., Janke J., Clasen R. et al. Angiotensin type 1 receptor blockers induce peroxisome proliferator-activated receptor- γ activity. *Circulation* 2004; 109: 2054–7.
- Babaev V., Ishiguro H., Ding L. et al. Macrophage expression of peroxisome proliferator-activated receptor α reduces atherosclerosis in low density lipoprotein receptor deficient mice. *Circulation* 2007; 116: 1404–1412.
- Cresci S. PPAR genomics and pharmacogenomics: implications for cardiovascular disease. *PPAR Res* 2008; 2008: 374549.
- Duan S.Z., Ivashchenko C.Y., Russell M.W. et al. Cardiomyocyte-specific knockout and agonist of peroxisome proliferator-activated receptor- γ both induce cardiac hypertrophy in mice. *Circulation Research* 2005; 97 (4): 372–379.
- Beltowski J. Role of leptin in blood pressure regulation and arterial hypertension. *J Hypertens* 2006; 5: 789–801.
- Fogo A.B. Potential for peroxisome proliferator-activated receptor- γ agonists in progression: beyond metabolism. *Current Opinion in Nephrology and Hypertension* 2008; 17 (3): 282–285.
- Kurtz T.W. Beyond the classic angiotensin-receptor blocker profile. *Nature Reviews Cardiology* 2008; 5: S19–S26.
- Kurtz T., Klein U. Next generation multifunctional angiotensin receptor blockers. *Hypertens Res* 2009; 32 (10): 826–34.
- Bagry H.S., RagHAVENDRAM S., Carli F. Metabolic syndrome and insulin resistance. *Anesthesiology* 2008; 108 (3): 506–523.

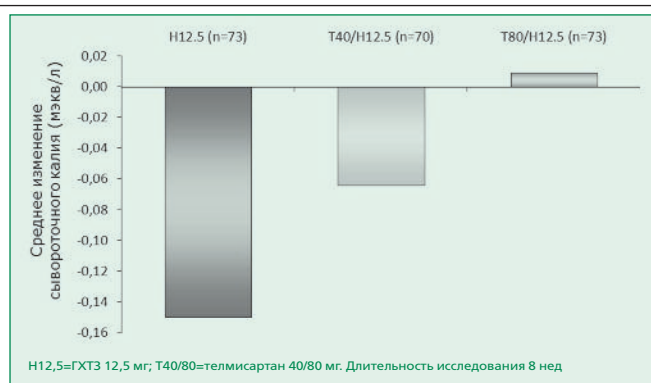


Рис. 11. Уменьшение гипокалиемиического влияния гидрохлортиазида [32]

шеней. Уникальные фармакологические характеристики телмисартана и его способность уменьшать риск развития сердечно-сосудистых осложнений определяют необходимость самого широкого использования телмисартана в ежедневной клинической практике кардиолога и терапевта для достижения нашей конечной цели — снижения смертности пациентов.

- Leone T., Weinheimer C., Kelly D. A critical role for the peroxisome proliferator-activated receptor α (PPAR α) in the cellular fasting response: the PPAR α -null mouse as a model of fatty acid oxidation disorders. *Proc Natl Acad Sci USA* 1999; 96: 7473–7478.
- Li X., Hansen P.A., Xi L. et al. Distinct mechanisms of glucose lowering by specific agonists for peroxisomal proliferator activated receptor gamma and retinoic acid X receptors. *J Biol Chem* 2005; 280 (46): 38317–38327.
- Sugimoto K., Qi N.R., Kazdová L. et al. Telmisartan but not valsartan increases caloric expenditure and protects against weight gain and hepatic steatosis. *Hypertension* 2006; 47 (5): 1003–9.
- Matchar D.B., McCrory D.C., Orlando L.A. et al. Systematic Review: Comparative Effectiveness of Angiotensin-Converting Enzyme Inhibitors and Angiotensin II Receptor Blockers for Treating Essential Hypertension. *Ann Intern Med* 2008; 148: 16–29.
- Quinn C.E., Hamilton P.K., Lockhart C.J. Thiazolidinediones: effects on insulin resistance and the cardiovascular system. *British J Pharmacology* 2008; 153: 636–645.
- Miura Y., Yamamoto N., Tsunekawa S. et al. Metabolic Effects of Replacing Valsartan or Candesartan by Telmisartan. *Diabetes Care* 2005; 28 (3): 757–8.
- Vitale C., Mercurio G., Castiglioni C. Metabolic effect of telmisartan and losartan in hypertensive patients with metabolic syndrome. *Cardiovasc Diabetol* 2005; 4: 6.
- Derosa G., Ragonesi P.D., Mugellini A. et al. Effects of telmisartan compared with eprosartan on blood pressure control, glucose metabolism and lipid profile in hypertensive, type 2 diabetic patients: a randomized, double-blind, placebo-controlled 12-month study. *Hypertens Res* 2004; 27 (7): 457–64.
- van Zwieten P.A. Angiotensin II receptor antagonists (AT1-blockers, ARBs, sartans): similarities and differences. *Neth Heart J* 2006; 14 (11): 381–387.
- Sugawara A., Takeuchi K., Urano A. et al. Negative regulation of rat thromboxane receptor gene by 15-deoxy-D12, 14-PGJ2 and troglitazone by activating PPAR- γ in vascular smooth muscle cells. *J Am Soc Nephrol* 1998; 9: 358A.
- Ayuko Nakano, Yoshiyuki Hattori, Chie Aoki et al. Telmisartan inhibits cytokine-induced nuclear factor- κ B activation independently of the peroxisome proliferator-activated receptor- α . *Hypertension Research* 2009; 32: 765–769.
- McGill J.B., Reilly P.A. Telmisartan plus hydrochlorothiazide versus telmisartan or hydrochlorothiazide monotherapy in patients with mild to moderate hypertension: a multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled, parallel-group trial. *Clin Ther* 2001; 23 (6): 833–50.
- Sharma A., Davidson J., Koval S., Lacourcière Y. Telmisartan/hydrochlorothiazide versus valsartan/hydrochlorothiazide in obese hypertensive patients with type 2 diabetes: the SMOOTH study. *Cardiovascular Diabetology* 2007; 6: 28–36.
- Hsueh W.A., Quinones M.J. Role of endothelial dysfunction in insulin resistance. *Am J Cardiol* 2003; 92: 10J–17J.
- Yusuf S., Teo K., Anderson C. et al. Effects of the angiotensin-receptor blocker telmisartan on cardiovascular events in high-risk patients intolerant to angiotensin-converting enzyme inhibitors: a randomized controlled trial. *Lancet* 2008; 372: 1174–83.
- Yusuf S., Diener H., Sacco R. et al. Telmisartan to prevent recurrent stroke and cardiovascular events. *N Engl J Med* 2008; 359: 1225–37.

Поступила 24.08.2011
Принята в печать 29.08.2011

КЛИНИЧЕСКОЕ ЗНАЧЕНИЕ ИДИОПАТИЧЕСКОГО КАЛЬЦИНОЗА КОЛЬЦА МИТРАЛЬНОГО КЛАПАНА

Н.С. Чипигина^{1*}, Г.М. Урвачева², Н.А. Шостак¹

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

² Центр Диагностики и Реабилитации, филиал «Газпром трансгаз Москва». 142791, Московская область, Ленинский район, п. Воскресенское

Клиническое значение идиопатического кальциноза кольца митрального клапана

Н.С. Чипигина^{1*}, Г.М. Урвачева², Н.А. Шостак¹

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

²Центр Диагностики и Реабилитации, филиал «Газпром трансгаз Москва». 142791, Московская область, Ленинский район, п. Воскресенское

Идиопатический кальциноз кольца митрального клапана (КМК) — одно из наиболее часто диагностируемых при эхокардиографическом исследовании у взрослых патологических состояний, клиническое значение которого обычно недооценивается, несмотря на существующие доказательства повышенного риска неблагоприятных сердечно-сосудистых событий у больных КМК. Представлена современная оценка связи КМК с другими факторами риска сердечно-сосудистых заболеваний, ишемической болезнью сердца и другими заболеваниями, обусловленными атеросклерозом, а также характеристика некоторых особенностей клиники и ремоделирования сердца, связанных с КМК.

Ключевые слова: кальциноз кольца митрального клапана, ишемическая болезнь сердца, эхокардиография, митральная регургитация, ремоделирование левого желудочка.

РФК 2011;7(4):483–486

Clinical importance of idiopathic mitral annular calcification

N.S. Chipigina^{1*}, G.M. Uracheva², N.A. Shostak¹

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

²Center of Diagnostic and Rehabilitation, Branch of "Gazprom Transgaz Moscow". Voskresenskoe pos., Leninsky district, Moscow region, 142791 Russia

Idiopathic mitral annular calcification (MAC) — pathological states that diagnosed mostly often by echocardiography in adult patients. Its clinical importance is usually underestimated, in spite of available evidences of increased risk of unfavorable cardiovascular events in patients with MAC. The current understanding of MAC relation with other cardiovascular risk factors, ischemic heart disease and other atherosclerosis related diseases are reviewed. Besides, some clinical features and cardiac remodeling associated with MAC are discussed.

Key words: mitral annular calcification, ischemic heart disease, echocardiography, mitral regurgitation, left ventricular remodeling.

Rational Pharmacother. Card. 2011;7(4):483–486

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author): Chipigina-Natalia56@yandex.ru

Введение

Идиопатический кальциноз кольца митрального клапана (КМК) часто диагностируется при эхокардиографическом исследовании (ЭхоКГ) или компьютерной томографии сердца у взрослых. Результаты Фремингемского исследования, выявившие умеренную связь КМК с комбинированным исходом, включающим инфаркт миокарда, нестабильную стенокардию, застойную сердечную недостаточность и не геморрагический инсульт, привлекли внимание к КМК как к вероятному фактору риска или маркеру неблагоприятных сердечно-сосудистых событий [1]. Ассоциация КМК с повышенным риском смерти от сосудистых заболеваний была подтверждена и при длительном наблюдении большой когорты больных разных этнических групп в недавнем исследовании Northern Manhattan Study [2]. Однако клиническое значение КМК остается

недостаточно ясным, и обычно КМК расценивается кардиологами просто как случайная находка инструментального исследования [3].

Частота КМК у взрослых колеблется от 6,1 до 15% в популяционных исследованиях [4–6], до 35% у больных с тяжелой ишемической болезнью сердца (ИБС) [7]. КМК чаще встречается у пожилых больных, приводятся данные о выявлении КМК почти у трети людей в возрасте старше 75 лет [8–10] и почти у всех долгожителей [11]. Соответственно, наблюдается рост заболеваемости КМК на фоне старения населения. В любых возрастных группах очевидна большая вероятность возникновения КМК у женщин [1, 5, 12, 13].

Патоморфология и патогенез

По данным патоморфологических исследований, кальцинаты локализуются в фиброзной части митрального кольца, чаще всего в местах прикрепления задней створки митрального клапана, при этом возможны деформация и предсердное смещение створки, изредка в участке кальциноза возникает казеозный некроз или изъязвление [12, 13]. Размеры кальцинатов могут варьировать от микроскопических, которые рассматриваются как начальная стадия процесса [12], до массивного поражения всего клапанного кольца. Гистологически в фиброзном кольце наблюдаются очаги кальцинированных и некротических тканей, иногда возможно формирование участков хрящевой ткани и

Сведения об авторах:

Чипигина Наталья Семеновна — к.м.н., доцент кафедры факультетской терапии имени акад. А.И. Нестерова Российского национального исследовательского медицинского университета имени Н.И. Пирогова

Урвачева Галина Михайловна — зав. поликлиническим отделением, Центр Диагностики и Реабилитации, филиал «Газпром трансгаз Москва»

Шостак Надежда Александровна — д.м.н., профессор, зав. кафедрой факультетской терапии имени акад. А.И. Нестерова Российского национального исследовательского медицинского университета имени Н.И. Пирогова

зрелой ламеллярной кости; в окружающих тканях наблюдается пролиферация мелких сосудов и инфильтрация клетками воспаления [12, 13]. Кальцинаты могут распространяться вдоль митральной створки, вращаться в прилежащий миокард левого желудочка или выступать между стенкой желудочка и створкой клапана.

Патогенез и механизмы развития КМК изучены недостаточно. Ультроструктурные исследования ткани фиброзного кольца митрального клапана, которые показали, что кальций откладывается в интерстиции на продуктах деградации миофибробластов, позволили Aounlangsy P et al. [12] предположить ведущую роль в индукции КМК апоптоза или некроза интерстициальных клеток (как и при кальцинозе аортального клапана и меди аорты). Дегенерация интерстициальных клеток может быть связана со старением, повышенной гемодинамической нагрузкой на митральный клапан (МК) [14], локальным неспецифическим воспалением [15] и, возможно, с присутствием так называемых кальцинирующих нанобактерий [16]. КМК может осложнять первичные дегенеративные заболевания МК (болезнь Барлоу, фиброэластический дефицит, синдром Марфана, синдром Элерса-Данло) [17]. Хондро- и остеогенез в кольце митрального клапана происходит с участием остеобласт-подобных клеток и нарушением нормального баланса между стимуляцией и ингибированием кальцификации и имеет много общего с механизмами формирования кальциноза сосудов при атеросклерозе [18]. Клинические и патоморфологические исследования также указывают на связь КМК с атеросклеротическим кальцинозом артерий, которая может быть обусловлена как генетической предрасположенностью пациентов к эктопической кальцификации, так и общностью факторов риска этих патологических состояний [19].

Связь КМК с атеросклерозом и факторами риска атеросклероза

Еще в исследованиях 60-90-х годов было замечено частое сочетание идиопатического КМК с артериальной гипертензией (АГ), ишемической болезнью сердца (ИБС), ишемическим инсультом и сахарным диабетом, которые относятся к факторам риска атеросклероза либо являются проявлениями атеросклероза [13, 20-22]. В настоящее время имеются многочисленные доказательства ассоциации КМК с гиперлипидемией и дислипидемией [1, 2, 23, 24]; описана достоверная связь гиперхолестеринемии и КМК с относительным риском 2,86 ($p=0,02$) [23]; связь КМК с гиперлипидемией не нашла подтверждения только в единичных исследованиях [22]. Связь КМК и АГ оценивается не столь однозначно, хотя правдоподобно предположение, что большая нагрузка на митральный клапан при АГ способствует изменению движения створок и может ускорять дегене-

ративный процесс в кольце митрального клапана, приводя к отложению кальция [25]. В крупном исследовании MESA (Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis) [6] артериальное давление было сравнительно выше у больных с КМК, но при многофакторном регрессионном анализе с учетом возраста значимой связи КМК с АГ установлено не было. С другой стороны, Allison M.A. et al. в исследовании, целью которого было определить, существует ли независимая от традиционных факторов риска связь атеросклеротической кальцификации сосудов с КМК, констатировали, что возраст и анамнез артериальной гипертензии были единственными традиционными факторами риска, общими для атеросклероза и КМК [19]. Артериальная гипертензия имела значимую связь с развитием КМК у людей ≤ 65 лет, по данным Chu H. et al. [26], и у людей моложе 60 лет, по данным Nair S.K. et al. [22]. В отдельных исследованиях, проведенных для проверки предположения о том, что в патогенезе КМК может иметь значение воспаление, у больных с КМК наблюдался сравнительно более высокий уровень С-реактивного белка и других маркеров системного воспаления [27, 28]. В исследовании MESA наряду с такими характеристиками, как возраст и женский пол, КМК был связан с повышенным индексом массы тела ($p=0,03$) и курением в анамнезе ($p<0,008$) [6]. Многими исследованиями была доказана сильная связь КМК с сахарным диабетом [22, 23]. Получены данные, позволяющие предполагать отличие механизмов кальциноза сосудов и структур сердца у больных с сахарным диабетом и без сахарного диабета [29, 30]. Ключ для понимания связи КМК и факторов сердечно-сосудистого риска дают результаты недавно опубликованного самого продолжительного из существующих, 25-летнего проспективного наблюдения в популяции Фремингемского исследования, согласно которому начало воздействия комбинации факторов риска атеросклероза в молодом и среднем возрасте ассоциировано с развитием КМК через 25-30 лет [27].

В поддержку гипотезы о том, что КМК разделяет общие факторы риска и механизмы развития атеросклероза или даже является формой атеросклероза, многими исследованиями была продемонстрирована значимая связь выраженности КМК с большей распространенностью атером аорты, частотой стеноза сонной артерии, стеноза коронарной артерии, стенозов периферических артерий [7, 31, 32, 33, 34]. Allison M.A. et al. при многофакторном анализе с учетом возраста, пола и факторов риска сердечно-сосудистой патологии нашли, что наиболее высокий риск КМК характерен для больных с кальцинозом брюшного отдела аорты [отношение шансов (ОШ) 5,1; $p=0,01$] [19]. Недавно было показано, что КМК, диагностированный при компьютерной томографии, имел независимую от других факторов риска связь с наличием (ОШ 9,36; $p=0,015$) и распространен-

ностью всех атеросклеротических бляшек в коронарных артериях, распространенностью кальцинированных бляшек, а также характеристиками нестабильности бляшек [35]. Предлагается использовать полуколичественную оценку кальциноза митрального клапана или общей кальцификации сердца по данным компьютерной томографии или ЭхоКГ в качестве маркера субклинического атеросклероза и предиктора выраженности кальциноза коронарных артерий [36]. Как уже было отмечено, существуют многочисленные доказательства увеличения риска инфаркта миокарда, ИБС, а также других сердечно-сосудистых событий в прямой зависимости от выраженности КМК [1, 2, 26, 32, 35, 36]. Ряд недавно опубликованных крупных проспективных исследований [2, 7, 19, 31, 37] и мета-анализ [38] подтверждают взаимосвязь КМК и атеросклероза сосудов различной локализации у людей разных этнических и возрастных групп с разными категориями риска сердечно-сосудистых заболеваний, однако оценка причинно-следственных взаимоотношений КМК и атеросклероза остается неоднозначной. Атеросклероз коронарных артерий имеет такую же зависимость от возраста, как и КМК [39], и не исключено, что, разделяя некоторые другие общие факторы риска и патогенетические механизмы, КМК является маркером, не имеющим прямой причинно-следственной связи с атеросклерозом коронарных артерий [2].

Влияние КМК на риск ишемических инсультов у пожилых больных изучалось в крупных эпидемиологических исследованиях и оценивается противоречиво. Во Фремингемском исследовании у пожилых больных с КМК независимо от наличия фибрилляции предсердий (ФП) риск инсультов был повышен примерно в 2 раза [21], а в исследовании SPAF (Stroke Prevention in Atrial Fibrillation) после исключения из анализа больных с ФП КМК не был связан с повышением риска инсультов [40]. В проспективном исследовании Cardiovascular Health Study не наблюдалось достоверного влияния КМК на частоту инсультов у пожилых больных [41], а в исследовании The Northern Manhattan Study достоверное повышение риска инсультов было связано только с КМК толщиной более 4 мм [2]. Недавно были опубликованы данные о более частом выявлении при магнитно-резонансной томографии у пожилых больных с КМК перенесенных латентных инсультов [42]. Остается неясным, насколько влияние КМК на риск ишемических инсультов реализуется непосредственно за счет тромбообразования на кальцинатах [43], через предрасполагающие к тромбозу ушка левого предсердия (ЛП) состояния, такие как ФП [5] и увеличение ЛП [4], или происходят эмболии фрагментами кальцината [44].

Некоторые особенности клиники и структурные изменения сердца, ассоциированные с КМК

Помимо ассоциации КМК с факторами риска и проявлениями атеросклероза, клинические и эхокардио-

графические исследования позволяют выделить ряд особенностей клиники и ремоделирования сердца, характерных для пациентов с КМК. У больных КМК достоверно чаще возникают кардиомегалия, застойная сердечная недостаточность, нарушения атриовентрикулярной и внутрижелудочковой проводимости и фибрилляция предсердий (ФП), типичен систолический шум на верхушке сердца [1, 20, 45]. Часто наблюдается дисфункция МК: митральная регургитация (МР), пролапс МК [4], в редких случаях при идиопатическом КМК описываются эхокардиографические признаки стеноза левого атриовентрикулярного отверстия [46]. В ряде исследований у больных с КМК показаны увеличение размеров и дисфункция ЛП, увеличение индекса массы ЛЖ, диастолическая дисфункция ЛЖ [4, 11, 45, 47] и в отдельных исследованиях сравнительное снижение фракции выброса [11]. В самом крупном ретроспективном исследовании 24 380 эхокардиограмм, проведенном Movahed M. et al. [4] для оценки связи КМК с другими патологическими изменениями эхокардиографических параметров, было показано, что КМК независимо связан с такими структурными изменениями сердца, как увеличение ЛП [относительный риск (ОР) 1,3], гипертрофия левого желудочка (ЛЖ) (ОР 1,9), митральная регургитация (ОР 2,0), трикуспидальная регургитация (ОР 3,8) и аортальный стеноз (ОР 1,4). Эти авторы предположили, что утолщение и ригидность митрального кольца при кальцификации может вызывать МР, влияя на закрытие митральных створок [4], хотя не исключается и обратная зависимость: повышение механической нагрузки на кольцо МК при МР может способствовать дегенеративным изменениям и развитию кальциноза. КМК часто сочетается с кальцинозом и дисфункцией аортального клапана, что может отражать предрасположенность больных к генерализованному отложению кальция в сердце, сосудах и внесердечных тканях больных; а с другой стороны, указывать на участие повышенной нагрузки на митральный и аортальный клапаны, например при артериальной гипертензии в патогенезе КМК [4, 26]. Причины и клиническое значение гипертрофии ЛЖ, характерной для больных идиопатическим КМК [4, 25] не уточнены, а влияние на индекс массы миокарда таких факторов риска гипертрофии ЛЖ, как МР, уровень артериального давления, продолжительность анамнеза артериальной гипертензии, сахарный диабет, пол, возраст и индекс массы тела [49] изучено не достаточно. В этой связи обращает внимание повышенная частота КМК у пожилых больных гипертрофической кардиомиопатией [48].

В редких случаях при КМК на поверхности кальциатов возможно образование небактериального тромбоза эндокардита или присоединение инфекционного эндокардита [50, 51].

Заключение

Вероятность развития идиопатического кальциноза кольца митрального клапана увеличивается с возрастом. У больных с КМК достоверно чаще выявляются МР, увеличение размеров ЛП, кальциноз и кальцинирующий стеноз аортального клапана, а также гипертрофия и диастолическая дисфункция левого желудочка. К клиническим особенностям, связанным с КМК, относятся систолический шум на верхушке сердца, более частое нарушение атриовентрикулярной и внутрижелудочковой проводимости, а также повышение риска кардиогенных эмболий (особенно в случаях с присоединени-

ем ФП или инфекционного эндокардита). КМК чаще наблюдается у больных с гиперлипидемией, умеренно выраженной или тяжелой артериальной гипертензией, выраженным атеросклерозом периферических артерий и ИБС, но, по-видимому, не имеет непосредственной причинно-следственной связи с этими заболеваниями. КМК является маркером неблагоприятных сердечно-сосудистых событий и, вероятно, может способствовать дальнейшему ухудшению функции сердца у больных с сердечно-сосудистыми заболеваниями. Этиология и патогенез КМК, а также тактика ведения больных с КМК изучены недостаточно.

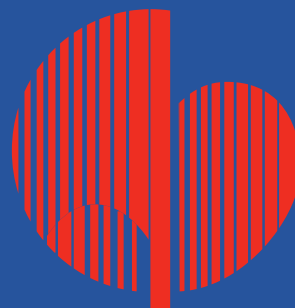
Литература

1. Fox C.S., Vasan R.S., Parise H. et al. Mitral annular calcification predicts cardiovascular morbidity and mortality: the Framingham Heart Study. *Circulation* 2003;107:1492-6.
2. Kohsaka S., Jin Z., Rundek T. et al. Impact of mitral annular calcification on cardiovascular events in a multiethnic community. The Northern Manhattan Study. *JACC Cardiovasc Imaging* 2008;1(5):617-23.
3. Gorokhova S.G., Arakelians A.A. Calcification of the heart valves — a chance finding or serious diagnosis? *Ter Arkh* 2005;77(4):87-90. Russian (Горохова С.Г., Аракелянц А.А. Кальциноз клапанов сердца — случайная находка или серьезный диагноз. *Тер архив* 2005;4:87-90).
4. Movahed M., Saito Y., Ahmadi-Kashani M., Ebrahimi R. Mitral annulus calcification is associated with valvular and cardiac structural abnormalities. *Cardiovasc Ultrasound* 2007;5:14.
5. Fox C.S., Parise H., Vasan R.S. et al. Mitral annular calcification is a predictor for incident atrial fibrillation. *Atherosclerosis* 2004;173:291-294.
6. Kanjanathai S., Nasir K., Katz R. et al. Relationship of mitral annular calcification to cardiovascular risk factors: The Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis (MESA). *Atherosclerosis* 2010; 213(2):558-62.
7. Atar S., Jeon D.S., Luo H., Siegel R.J. Mitral annular calcification: a marker of severe coronary artery disease in patients under 65 years old. *Heart* 2003;89:161-164.
8. Koster N.K., Reddy Y.M., Schima S.M., Almeida N.J. Gender-specific echocardiographic findings in nonagenarians with cardiovascular disease. *Am J Cardiol* 2010;105(2):273-6.
9. Sugiura M., Uchiyama S., Kuwako K. et al. A clinicopathological study on mitral ring calcification. *Jpn Heart J* 1977;18:154-63.
10. Zhang Y., Safar M.E., Iaria P. et al. Cardiac and arterial calcifications and all-cause mortality in the elderly: the PROTEGER Study. *Atherosclerosis* 2010;213(2):622-6.
11. Ki Woo Seo, Eun Young Kim, Jeong Eun Kim et al. The Impact of Mitral Annular Calcification on Left Ventricular Function in Nonagenarians. *Korean Circ J* 2010; 40(6): 260–265.
12. Arounlangsy P., Sawabe M., Izumiyama N., Koike M. Histopathogenesis of Early-stage Mitral Annular Calcification. *J Med Dent Sci* 2004; 51:35-44.
13. Pomerance A. Pathological and clinical study of calcification of the mitral valve ring. *J Clin Path* 1970; 23:354-36.
14. Sell S., Scully R.E. Aging changes in aortic and mitral valves. Histologic and histochemical studies, with observations on the pathogenesis of calcific aortic stenosis and calcification of the mitral annulus. *Am J Pathol* 1965;46:345-65.
15. Sherif H.M. Calcification of left-sided valvular structures: evidence of a pro-inflammatory milieu. *J Heart Valve Dis* 2009;18(1):52-60.
16. Candemir B., Ertas F.S., Kaya C.T. et al. Association between antibodies against calcifying nanoparticles and mitral annular calcification. *J Heart Valve Dis* 2010;19(6):745-52.
17. Boudoulas H., Wooley C.F. eds. Mitral valve: floppy mitral valve, mitral valve prolapse, mitral valve regurgitation. 2nd rev.ed. New York: Futura Publishing company; 2000.
18. Johnson R.C., Leopold J.A., Loscalzo J. Vascular calcification: pathobiological mechanisms and clinical implications. *Circ Res* 2006;99(10):1044-59.
19. Allison M.A., Cheung P., Criqui M.H. et al. Mitral and aortic annular calcification are highly associated with systemic calcified atherosclerosis. *Circulation* 2006; 113: 861–866.
20. Balyabin A.A. Disorders of the atrioventricular conduction in the calcification of mitral valve ring. *Trudy instituta LenGIDUV im. S.M.Kirova* 1986;38-41. Russian (Бальябин А.А. Нарушения атриовентрикулярной проводимости при кальцинозе кольца митрального клапана. *Труды института ЛенГИДУВ им. С.М.Кирова* 1986;38-41).
21. Benjamin E.J., Plehn J.F., D'Agostino R.B. et al. Mitral annular calcification and the risk of stroke in an elderly cohort. *N Engl J Med* 1992;327:374-9.
22. Nair C.K., Sudhakaran C., Aronow W.S. et al. Clinical characteristics of patients younger than 60 years with mitral annular calcium: comparison with age- and sex-matched control subjects. *Am J Cardiol* 1984;54(10):1286-7.
23. Boon A., Cheriex E., Lodder J., Kessels F. Cardiac valve calcification: characteristics of patients with calcification of the mitral annulus or aortic valve. *Heart* 1997;78:472–474.
24. Asselbergs F.W., Mozaffarian D., Katz R. et al. Association of renal function with cardiac calcifications in older adults: the cardiovascular health study. *Nephrol Dial Transplant* 2009; 24(3): 834–840.
25. Fulkerson P.K., Beaver B.M., Auseon J.C., Graber H.L. Calcification of the mitral annulus: etiology, clinical associations and therapy. *Am J Med* 1979; 66(6):967-977.
26. Chu H., Chen J., Guo R. The association between cardiac calcification and coronary artery disease. *Acta Cardiol* 2009;64(4):531-5.
27. Thanassoulis G., Massaro J.M., Cury R. et al. Associations of long-term and early adult atherosclerosis risk factors with aortic and mitral valve calcium. *J AM Coll Cardiol* 2010;55(22):2491-8.
28. Fox C.S., Guo C.Y., Larson M.G. et al. Relations of inflammation and novel risk factors to valvular calcification. *Am J Cardiol* 2006;97(10):1502-5.
29. Burke A.P., Kolodgie F.D., Virmani R. Fetuin-A, valve calcification, and diabetes: what do we understand? *Circulation* 2007;115(19):2464-7.
30. Ix J.H., Chertow G.M., Shlipak M.G. et al. Association of fetuin-A with mitral annular calcification and aortic stenosis among persons with coronary heart disease: data from the Heart and Soul Study. *Circulation* 2007;115(19):2533-9.
31. Adler Y., Levinger U., Koren A. et al. Association between mitral annulus calcification and peripheral arterial atherosclerotic disease. *Angiology* 2000;51(8):639-46.
32. Adler Y., Fink N., Spector D. et al. Mitral annulus calcification — a window to diffuse atherosclerosis of the vascular system. *Atherosclerosis* 2001;155(1):1-8.
33. Adler Y., Koren A., Fink N. et al. Association between mitral annulus calcification and carotid atherosclerotic disease. *Stroke* 1998;29:1833-1837.
34. Kannan H., Aronow W.S., Chilappa K. et al. Comparison of prevalence of >70% diameter narrowing of one or more major coronary arteries in patients with versus without mitral annular calcium and clinically suspected coronary artery disease. *Am J Cardiol* 2008;101(4):467-70.
35. Utsunomiya H., Yamamoto H., Kunita E. et al. Combined presence of aortic valve calcification and mitral annular calcification as a marker of the extent and vulnerable characteristics of coronary artery plaque assessed by 64-multidetector computed tomography. *Atherosclerosis* 2010;213(1):166-72.
36. Pressman G.S., Crudo V., Parameswaran-Chandrika A. Can total cardiac calcium predict the coronary calcium score? *Int J Cardiol* 2011;146(2):202-6.
37. Kizer J.R., Wiebers D.O., Whisnant J.P. et al. Mitral annular calcification, aortic valve sclerosis, and incident stroke in adults free of clinical cardiovascular disease: the Strong Heart Study. *Stroke* 2005;36(12):2533-7.
38. Rennenberg R., Kessels A., Schurgers L. et al. Vascular calcifications as a marker of increased cardiovascular risk: A meta-analysis. *Vasc Health Risk Manag* 2009; 5: 185–197.
39. Bischof T., Schneider J. Degenerative calcification of mitral and aortic valves. *Schweiz Rundsch Med* 1992;81(19):626-31.
40. Predictors of thromboembolism in atrial fibrillation: II. Echocardiographic features of patients at risk. The Stroke Prevention in Atrial Fibrillation Investigators. *Ann Intern Med* 1992;116:6–12.
41. Gardin J.M., McClelland R., Kitzman D. et al. M-mode echocardiographic predictors of six- to seven-year incidence of coronary heart disease, stroke, congestive heart failure, and mortality in an elderly cohort (The Cardiovascular Health Study). *Am J Cardiol* 2001; 87: 1051–1057.
42. Rodriguez C.J., Bartz T.M., Longstreth W.T. et al. Association of Annular Calcification and Aortic Valve Sclerosis With Brain Findings on Magnetic Resonance Imaging in Community Dwelling Older Adults. The Cardiovascular Health Study. *J Am Coll Cardiol* 2011; 57:2172-2180.
43. Stein J.H., Soble J.S. Thrombus associated with mitral valve calcification. A possible mechanism for embolic stroke. *Stroke* 1995;26(9):1697-9.
44. Mouton P., Biousse V., Crassard I. et al. Ischemic stroke due to calcific emboli from mitral valve annulus calcification. *Stroke* 1997;28(11):2325-6.
45. Mellino M., Salcedo E.E., Lever H.M. et al. Echographic-quantified severity of mitral annulus calcification: prognostic correlation to related hemodynamic, valvular, rhythm, and conduction abnormalities. *Am Heart J* 1982;103(2):222-5.
46. Muddassir S.M., Pressman G.N. Mitral annular calcification as a cause of mitral valve gradients. *Int J Cardiol* 2007;123(1):58-62.
47. Ariyaratne V., Apiyasawat S., Barac L., Spodick D.H. Is the presence of mitral annular calcification associated with poor left atrial function? *Echocardiography* 2009;26(8):877-84.
48. Aslam F., Haque A., Foody J., Shirani J. The frequency and functional impact of overlapping hypertension on hypertrophic cardiomyopathy: a single-center experience. *J Clin Hypertens (Greenwich)* 2010;12(4):240-5.
49. Foppa M., Duncan B.B., Rohde L. Echocardiography-based left ventricular mass estimation. How should we define hypertrophy? *Cardiovascular Ultrasound* 2005; 3:17.
50. Vistarini N., d'Alessandro C., Aubert S. et al. Surgery for infective endocarditis on mitral annulus calcification. *J Heart Valve Dis* 2007;16(6):611-6.
51. Eicher J.C., De Nadai L., Soto F.X. et al. Bacterial endocarditis complicating mitral annular calcification: a clinical and echocardiographic study. *J Heart Valve Dis* 2004;13(2):217-27.

Поступила 24.08.2011
Принята в печать 25.08.2011

Министерство здравоохранения и
социального развития
Российской Федерации

Российский кардиологический
научно-производственный
комплекс Минздравсоцразвития РФ



ОРГКОМИТЕТ:

В г. Москве: Российский кардиологический
научно-производственный комплекс
Минздравсоцразвития

Адрес: 121552, Москва,
3-я Черепковская, 15а.

Телефоны для справок: (495) 414-62-70,
тел. факс (495) 414 -62-14, (499) 149-08-51

Вся информация на сайте:

WWW.CARDIOWEB.RU

E-MAIL: CONGRESS@CARDIOWEB.RU

Тезисы принимаются до 25.10.2011 г.

«Неотложная кардиология – 2011»

Всероссийская конференция

24 – 25 ноября 2011 года
г. Москва



Сердцу нужна любовь и **МАГНЕРОТ®**



PHARMA

www.woerwagpharma.ru

Защищает Ваше сердце

АКТУАЛЬНЫЕ ВОПРОСЫ КЛИНИЧЕСКОЙ ФАРМАКОЛОГИИ

В ЦЕНТРЕ ВНИМАНИЯ ПРЕПАРАТЫ МАГНИЯ

И.И. Есенова*

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

В центре внимания препараты магния

И.И. Есенова*

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

В современном мире недостаток магния в организме является одним из наиболее часто встречающихся дефицитных состояний человека. По данным разных авторов, распространенность дефицита магния составляет около 15%, а субоптимальный уровень наблюдается более чем у 30% людей в общей популяции. В стационарах общего профиля 40% больных имеют клинические признаки гипомagneмизмии, в блоках интенсивной терапии — 70%, у больных с острым коронарным синдромом дефицит магния имеет место в 90% случаев. Зачастую нарушение обмена магния в организме вносит существенный вклад в развитие осложнений ишемической болезни сердца, артериальной гипертонии, сахарного диабета 2 типа, бронхиальной астмы и ряда неврологических и психических заболеваний. На сегодняшний день хорошо изучено значение данного макроэлемента в организме, определена суточная потребность с учетом половозрастных критериев, известно, что поступление магния с пищей не покрывает потребности в нем организма. Это определяет необходимость как профилактического применения препаратов магния, так и включения их в схемы лечения широкого спектра заболеваний. На сегодняшний день с этой целью рекомендовано назначение органических солей магния, имеющих ряд преимуществ.

Целью данной статьи являются изучение и освещение современного состояния проблемы нарушения магниевых обмена, обзор, по данным литературы, современных фармакотерапевтических возможностей коррекции дефицита магния в организме, а также оценка преимуществ магниевой соли оротовой кислоты.

Ключевые слова: дефицит магния, гипомagneмизмия, магниевая соль оротовой кислоты.

РФК 2011;7(4):487–491

Focus on magnesium based drugs

I.I. Esenova*

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

Magnesium deficiency in the organism is one of the most common human deficiency states. The prevalence of magnesium deficiency is about 15%, and suboptimal magnesium level is observed more than in 30% of people in the general population. Clinical signs of hypomagnesaemia are observed in 40% of patients in general care hospitals, in 70% of patients in intensive care units, and magnesium deficiency occurs in 90% of patients with acute coronary syndrome. Magnesium metabolic disorders in the organism accelerate significantly development of complications of coronary heart disease, hypertension, type 2 diabetes, asthma and a number of neurological and psychiatric diseases. The value of this macro in the body is well studied, and its daily need is identified depending on age and sex. It is known that magnesium intake with the food does not cover an organism need. It is a rationale for preventive and therapeutic use of magnesium based drugs in various diseases. Organic salts of magnesium are recommended for these purposes.

Magnesium metabolic disorders, approaches to pharmacotherapeutic correction of magnesium deficiency, advantages of magnesium salts of orotic acid are reviewed.

Key words: magnesium deficiency, hypomagnesaemia, magnesium orotate.

Rational Pharmacother. Card. 2011;7(4):487–491

*Автор, ответственный за переписку (corresponding author): e.i@mail.ru

Введение

Гомеостаз магния в организме является обязательным условием здоровья человека. Изменение содержания этого макроэлемента, часто сочетающееся с экологическими, географическими, профессиональными причинами, ведет к развитию целого ряда патологических состояний. Современный ритм жизни, повышенный уровень острого и особенно хронического стресса, диета с преимущественным содержанием искусственных продуктов питания и напитков, гиподинамия определяют рост распространенности сердечно-сосудистых заболеваний, ожирения, сахарного диабета (СД) 2 типа и создают проблему хронического дефицита магния в организме. Более того, нарушение обмена магния часто обнаруживается у пациентов, уже страдающих СД 2 типа, артериальной гипертонией (АГ), ишемической болезнью сердца (ИБС), бронхиальной астмой, при этом нарастание дефицита магния согласуется с ухудшением течения основного заболевания и развитием осложнений [1].

Сведения об авторе:

Есенова Индира Ирбековна — к.м.н., ассистент кафедры терапии факультета послевузовского профессионального образования врачей Первого МГМУ им. И.М. Сеченова

Дефицит магния

Для обозначения нарушений обмена магния в настоящее время используют два термина. «Магниевый дефицит» — снижение общего содержания магния в организме — и «гипомagneмизмия» — снижение концентрации магния в сыворотке менее 0,8–1,2 ммоль/л. Об умеренной недостаточности магния в организме говорят при его уровне в сыворотке крови 0,5–0,7 ммоль/л, выраженной (угрожающей жизни) — ниже 0,5 ммоль/л. Дефицит магния может быть первичным (генетически обусловленным) и вторичным (алиментарным, ятрогенным). У больных с гипомagneмизмией встречаются генетические дефекты 602014, 9g22.2, HOMG, HSH, HMGX.p [1]. Гомеостаз магния регулируется с помощью белков подсемейства transient receptor potential (TRP) — TRPM6 — на организменном и TRPM7 — на клеточном уровне. TRPM6 экспрессируется преимущественно в почках, кишечнике, лёгких, TRPM7 — во всех органах и тканях. Снижение поступления магния в организм с пищей стимулирует экспрессию гена TRPM6 в почках, что в свою очередь повышает реабсорбцию магния в восходящем колоне петли Генле. Наследственные дефекты TRPM6 являются причиной первичной гипомagneмизмии. TRPM7 регулирует трансмембранный ток

Mg^{2+} и Ca^{2+} в клетку в зависимости от состояния ее активности. Активность TRPM7 определяется внутриклеточным уровнем Mg^{2+} , $MgATP$. Так, при дефиците магния в клетке (на фоне ишемии) проницаемость TRPM7 нелинейно возрастает, преимущественно для ионов кальция. Известно, что TRPM7 принимает участие в регуляции многих процессов, включая клеточную адгезию, рост и пролиферацию клеток и т.д. Кроме того, белки TRPM 6/7 ответственны за возникновение дефицита магния на фоне стресса, когда под влиянием катехоламинов происходит цАМФ-зависимая активация обменных процессов и магний высвобождается из комплексов с внутриклеточными лигандами, в результате чего уровень свободного магния в клетке повышается. Это приводит к ограничению входа магния через ионные каналы (TRPM7). В то же время, под влиянием цАМФ и протеинкиназы А, активируемых катехоламинами, чувствительность TRPM7 к ионам магния возрастает, что в ещё большей степени препятствует входу магния в клетку и приводит к повышению уровня внеклеточного магния. Гипермагнезиемия, встречающаяся на фоне острого стресса, вызывает снижение активности TRPM6; что снижает реабсорбцию магния и его всасывание в желудочно-кишечном тракте (ЖКТ). Хронический стресс ведет к существенным потерям магния с мочой на фоне сниженной абсорбции в ЖКТ. В свою очередь, длительное снижение уровня магния в клетке приводит к неконтролируемому повышению активности TRPM7, за счет чего кальциевый ток значительно превышает магниевый и в конечном итоге вызывает срыв компенсаторных реакций [2].

В современном мире недостаток магния в организме является одним из наиболее распространенных дефицитных состояний человека. По данным исследования H.F. Schimatschek, проведенного в Германии, распространённость дефицита магния в общей популяции составляет 14,5%, а субоптимальный уровень наблюдается у 33,7% [3]. По другим данным, в стационарах общего профиля 40% больных имеют клинические признаки гипомagneзиемии, в блоках интенсивной терапии — 70%, у больных с острым коронарным синдромом дефицит магния имеет место в 90% случаев [4].

Потребность в магнии

В норме за сутки в организм должно поступать около 300 мг магния для женщин и 350 мг — для мужчин. По данным российских эпидемиологических исследований, около 30% жителей ежедневно с пищей получают менее 70% суточной дозы магния [5]. Магний занимает четвертое место по распространенности в организме человека после натрия, калия и кальция. Общее количество составляет около 24 г, причем около 40% распределено внутриклеточно. Около 60% магния на-

ходится в костной и около 20% в мышечной тканях. Приблизительно 40% от общего количества содержится в клетках головного мозга, сердца, почек, из них 20–30% может быть быстро мобилизовано в условиях его повышенного потребления. В ионизированном состоянии находится около 60% сывороточного магния, остальная часть связана с протеинами, фосфатами, цитратами. Менее 1% от общего количества магния содержится в плазме крови и эритроцитах.

Потребность в магнии возрастает в среднем на 150 мг в сутки при физических нагрузках, стрессе, в период беременности и лактации, при злоупотреблении алкоголем, несбалансированных ограничительных диетах и синдроме хронической усталости [6]. Гомеостаз Mg^{2+} также зависит от возраста (пожилые люди склонны к гипомagneзиемии, а у молодых среднесуточная потребность на 150 мг больше) и состояния кишечной абсорбции (например, уровень магния резко снижен при синдроме мальабсорбции и диарее) [7] в двенадцатиперстной кишке и проксимальном отделе тощей кишки. Снижают всасывание магния железо, кальций, фосфор, щавелевая кислота, фитаты и танин, содержащиеся в крепко заваренном чае. Нехватка магния влечет за собой дефицит цинка, меди, кальция, калия, кремния и дальнейшее их замещение токсичными тяжелыми металлами: свинцом, кадмием, алюминием. Для повышения усвояемости магния необходимо поступление в организм в достаточном количестве кофакторов: оротовой, молочной, аспарагиновой кислот и витамина B6 [8]. До 30% магния, получаемого с пищей, выводится через почки и через кожу при усиленном потоотделении. Экскреция магния значительно возрастает при повышении уровня катехоламинов и глюкокортикостероидов. В условиях дефицита магния снижается его выведение через почки.

Наиболее богатыми источниками магния являются бобовые, злаковые, шпинат, салаты, брокколи, орехи и шоколад. Если учесть, что усваивается не более 40% магния поступающего с пищей, станет понятно, что потребление этих продуктов в достаточном для профилактики его недостатка количестве может привести к прибавке в весе.

Роль магния в клинической практике

В настоящее время магний считается одним из основных регуляторов обменных процессов и его физиологические эффекты в организме человека хорошо изучены. Магний влияет на энергетический обмен, окислительное фосфорилирование, синтез белка, липидов, нуклеиновых кислот, предопределяет влияние на пластические процессы [9]. Магний участвует в формировании более 300 ферментов, в том числе ферментов, регулирующих каскад синтеза АТФ [10]. Магний-содержащие ферменты и свободные ионы Mg^{2+} обес-

печивают фазу покоя при проведении нервно-мышечных импульсов [11], участвуют в регулировании осмотического баланса, синтеза нейропептидов в головном мозге, синтеза и деградации норадреналина и ацетилхолина, баланса фракций липопротеидов высокой и низкой плотности и триглицеридов, восстанавливают чувствительность к инсулину [12].

Дефицит магния может иметь различные клинические проявления:

- сердечно-сосудистые [кардиалгии, сердцебиение, колебания артериального давления (АД), удлинение интервала QT];
- психосоматические (ухудшение когнитивных функций, снижение работоспособности, повышение тревожности, раздражительности, вегетативный дисбаланс, склонность к депрессии, инсомнические расстройства, головокружение);
- бронхолегочные (бронхоспазм и ларингоспазм);
- гастроэнтерологические (запоры или диарея, пилороспазм, тошнота, рвота, абдоминальные боли);
- неврологические (парестезии, спазмы гладких мышц).

Также дефицит магния негативно сказывается на течении беременности, провоцируя преждевременные роды и повышая сократимость матки.

В настоящее время известно, что дефицит магния играет важную роль в возникновении целого спектра сердечно-сосудистых заболеваний: ИБС, АГ, атеросклероза, сердечной недостаточности.

Связь между гипомagneзиемией и развитием ишемической болезни сердца показана в крупном проспективном исследовании ARIC-study, NHANES I-study [4, 13]. С одной стороны, дефицит ионов Mg^{2+} ведет к тромбообразованию [9] — наибольшему риску подвержены больные с инфарктом миокарда (ИМ) и тромбоэмболией [14]. С другой стороны, острая фаза ишемического ИМ характеризуется падением уровня магния в сыворотке крови до 55% от нормы. Особенностью ИМ, протекающих на фоне дефицита магния, является безболевого течение [15]. На фоне развития клиники ИМ нарастает дефицит магния. Уже в первые часы отмечается удлинение интервала QT — предиктора фатальных аритмий. В последующем возможно затруднение диастолы, так как этот активный, энергоёмкий процесс требует участия магния и АТФ. А постинфарктный синдром реперфузии определяется дефицитом Mg^{2+} и повышением содержания тканевого Ca^{2+} , который, нарастая, ведет к гибели и кальцификации кардиомиоцитов.

Несмотря на то, что дезагрегационные свойства сульфата магния и ацетилсалициловой кислоты в сравнительном исследовании у здоровых были сопоставимы, эффективность магниевой терапии в острый период ИМ неоднозначна. В ряде рандомизи-

рованных клинических исследований на фоне магниевой терапии было отмечено снижение летальности при ИМ [16], но последующие крупные исследования (the Fourth International Study of Infarct Survival and Magnesium in Coronaries) не показали преимуществ этого метода лечения по сравнению с плацебо [17]. Тем не менее, применение сернокислой магнезии рекомендовано при ИМ, осложненном сердечной недостаточностью, лабораторно верифицированной гипомagneзиемией и у пожилых пациентов [18].

Хорошо известно антиаритмогенное действие препаратов магния [15]. Это позволяет использовать оротат или лактат магния и пиридоксин как в качестве монотерапии суправентрикулярных и желудочковых аритмий, так и в комбинации с антиаритмическими препаратами 3 класса для профилактики ятрогенных аритмогенных эффектов [5]. Работы К.Н. Polderman и соавт. показали высокую частоту развития нарушений сердечного ритма в условиях искусственной гипотермии, что объясняется развитием критической гипомagneзиемией. Это определило необходимость частого (1 раз в 2-3 ч) измерения уровня магния при проведении подобных оперативных вмешательств и дополнительно его введения при развитии дефицита [19].

Важная роль гипомagneзиемией в развитии АГ показана в целом ряде исследований [20-22]. Магний влияет на АД, поскольку является естественным антагонистом кальция. В отличие от блокаторов медленных кальциевых каналов он конкурирует с ними не только в структуре мембранных каналов, но и на всех уровнях клеточной системы. При преобладании внутриклеточного Ca^{2+} происходит активация Ca^{2+} -чувствительных протеаз и липаз, приводящая к повреждению мембран; благодаря антагонизму с Ca^{2+} , Mg^{2+} выступает как мембрано- и цитопротектор. За счёт антагонизма с ионами кальция магний стимулирует продукцию простагландинов, оксида азота, изменяет сосудистую реактивность к действию вазоконстрикторов [23]. Описанная вазодилатирующая активность магния, возможно, опосредуется также через синтез ц-АМФ — мощный вазодилатирующий фактор, через подавляющее влияние на РААС и симпатическую иннервацию, а также через усиление натрийуреза [24]. Опыт магниевой терапии АГ свидетельствуют о том, что пероральный прием Магнерота® по 2 таблетки 3 раза в день эффективно снижает АД в виде монотерапии (у молодых больных АГ низкого риска) и повышает эффективность стандартной гипотензивной терапии при назначении в комбинации (у пожилых пациентов с АГ) [25]. При этом на фоне лечения препаратами магния отмечается повышение активности лецитин-холестеринацилтрансферазы, увеличение содержания в сыворотке крови липопротеидов высокой плотности и аполипопротеина А-I [26].

Последнее объясняется влиянием недостатка магния на состав липидов, снижение активности ферментов системы элонгации и десатурации жирных кислот, блокирование синтеза арахидоновой кислоты. При дефиците магния в крови повышено содержание триглицеридов, хиломикронов, липопротеидов очень низкой плотности и низкой плотности, снижен уровень липопротеидов высокой плотности. Показано, что нутрициологическая коррекция дефицита магния у пациентов с гиперхолестеринемией приводит к улучшению липидного профиля [27].

Последние годы изучается значение дефицита магния в патогенезе хронической сердечной недостаточности [1]. Известно, что гипомagneмизм высоко распространена у пациентов с сердечной недостаточностью. При этом, как показали исследования K. Witte и соавт., дополнительное включение в диету этих больных высоких доз микронутриентов, включая магний, приводит к значительному улучшению качества жизни [28].

Установлено, что дефицит магния вызывает фиброз и нарушение синтеза коллагена клапанов, нарушение сократительной функции кардиомиоцитов, что в итоге приводит к дискинезии клапанного аппарата и возникновению идиопатического пролапса митрального клапана. Отмечен положительный терапевтический эффект от перорального приёма препаратов магния (5 мг/кг/сутки), также рекомендован приём магнийсберегающих диуретиков или физиологических доз витамина D [29].

Целый ряд крупных исследований доказал важное патогенетическое значение дефицита магния в формировании глюкозотолерантности и сахарного диабета [30–32]. Данные Фремингемского исследования (the Framingham Offspring cohort) свидетельствуют о том, что повышение содержания магния в пище повышает чувствительность к инсулину у больных диабетом 2 типа [32]. Гипомagneмизм встречается у большинства больных в состоянии диабетического кетоацидоза [33]. Это объясняет необходимость контроля и обязательной коррекции уровня магния у пациентов с нарушениями углеводного обмена. Кроме того, доказана важная роль дефицита магния в возникновении метаболического синдрома, а высокое содержание магния в диете существенно снижает риск его развития [34]. Основным механизмом является активация каскада воспалительных реакций, приводящих к снижению чувствительности к инсулину, возникновению эндотелиальной дисфункции, развитию оксидативного стресса.

Не меньшее значение играет магний в терапии болезней органов дыхания. Показано, что у пациентов с бронхиальной астмой отмечается снижение уровня магния в межприступный период. Доказана эффективность как внутривенного, так и ингаляционного применения

сернокислой магнезии через небулайзер в сочетании с β_2 -агонистом при тяжёлом приступе астмы [35]. Исследуется применение магния и у пациентов с хронической обструктивной болезнью легких. В исследовании J.A. González и соавт. показано, что болюсное введение сульфата магния в дозе 1,5 г на фоне применения β_2 -агонистов и стероидов повышает эффективность терапии, приводит к увеличению объема форсированного выдоха (ОФВ1) на 17% ($p=0,008$) [36].

Изучаются возможности применения препаратов магния в нефрологии. Гипомagneмизм, участвующая в возникновении нефролитиаза у части больных, определяет показания для применения оксида магния в сочетании с цитратом калия при мочекаменной болезни [37].

Терапия препаратами не только кальция, но и магния применяется как патогенетическое лечение остеопороза, а также в ходе реабилитации при переломах костей. Длительный дефицит магния снижает чувствительность костной ткани к паратгормону, что снижает усвоение кальция. В ответ на магниевую диету увеличивается абсорбция кальция, уровень остеокальцина в крови. На фоне менопаузальной гипоестрогении дополнительный приём магния поддерживает остеогенез, предотвращает резорбцию кости и увеличивает её динамическую силу. Таким образом, обогащение диеты магнием — один из методов профилактики остеопороза [38].

Особую роль магний играет в возникновении, профилактике и лечении неврологических и психических заболеваний. Уровень магния в крови ниже 0,76 ммоль/л является предиктором инсульта при выраженном атеросклерозе. По данным исследования Im-ages, у больных с некортикальным инсультом эффективно применение магнезии. Отмечено снижение внутриклеточной концентрации магния в нейронах при психических и неврологических состояниях (шизофрении, эпилепсии, тике и др.) [39,40]. В настоящее время возможности использования препаратов магния в психиатрии изучаются.

Заключение

Таким образом, очевидна существенная роль магния в метаболических процессах различных органов и систем. Накопленный опыт диктует необходимость широкого, обоснованного назначения препаратов магния с учетом преимуществ его органических солей. Одним из таких препаратов является магниевая соль оротовой кислоты, которая абсорбируется из ЖКТ, обладает незначительным послабляющим эффектом. Препарат выпускается в таблетках по 500 мг под названием Магнерот® (Worwag Pharma GmbH & Co, KG, Германия). Преимущества данного препарата в том, что оротовая кислота не только принимает участие в маг-

ниевом обмене, но и обладает самостоятельным метаболическим действием, являясь непосредственным предшественником пиримидиновых оснований — одного из составляющих нуклеиновых кислот (ДНК и РНК). Известны кардиопротективные свойства оротовой кислоты: она ускоряет регенерацию миокарда, увеличивает устойчивость к ишемии и выживаемость при инфаркте. При гипоксии, травмах, интоксикациях, в условиях

интенсивного обучения и на фоне хронического стресса магниевая соль оротовой кислоты оказывает нейрорепротективный эффект восстанавливая нормальный ответ на допамин. На фоне терапии Магнеротом® улучшается метаболический профиль, что приобретает особое значение у пациентов с ишемической болезнью сердца, артериальной гипертензией, ожирением, сахарным диабетом 2 типа.

Литература

- Gromova O.A., Gogoleva I.V. The use of magnesium in the mirror of evidence-based medicine and basic research into therapies. *Farmateka* 2007; 146(12):104-110. Russian (Громова О.А., Горюева И.В. Применение магния в зеркале доказательной медицины и фундаментальных исследований в терапии. *Фарматека* 2007; 146(12):104-110).
- Schlingmann K.P., Gudermann T. A critical role of TRPM channel-kinase for human magnesium transport. *J Physiol* 2005; 566 (Pt 2): 301–308.
- Schmatschek H.F., Rempis R. Prevalence of hypomagnesaemia in an unselected German population of 16,000 individuals. *Magn Res* 2001;14(4):283-90.
- Gartside P.S., Glueck C.J. The important role of modifiable dietary and behavioral characteristics in the causation and prevention of coronary heart disease hospitalization and mortality: the prospective NHANES I follow-up study. *J Am Coll Nutr* 1995;14(1):71-9.
- Gorodeckij V.V., Talibov O.B. Preparations of magnesium in clinical practice. Small encyclopedia of magnesium. Moscow: Medpraktika; 2006. Russian (Городецкий В.В., Талибов О.Б. Препараты магния в медицинской практике. Малая энциклопедия магния. М.: Медпрактика; 2006).
- Nedogoda S.V. The role of magnesium products in the management of patients of therapeutic profile. *Lechawij vrach* 2009; 6: 61-66. Russian (Недогода С.В. Роль препаратов магния в ведении пациентов терапевтического профиля. *Лечащий врач* 2009; 6: 61-66).
- Ezhov A.V., Pimenov L.T., Zamost'janov M.V. Clinical efficacy in the treatment of magnorota stable angina in combination with hypertension in the elderly. *Rossiiskie medicinskie vesti* 2001; 1: 71–74. Russian (Ежов А.В., Пименов Л.Т., Замостьянов М.В. Клиническая эффективность магнерота в лечении стабильной стенокардии напряжения в сочетании с артериальной гипертензией у лиц пожилого возраста. *Российские медицинские вести* 2001; 1: 71–74).
- Sidorenko, G.I. Magnesium salts and their importance in the pathogenesis and treatment of cardiovascular diseases. *Medicinskie novosti* 1997; 8: 3-8. Russian (Сидоренко, Г.И. Соли магния и их значение в патогенезе и лечении сердечно-сосудистых заболеваний. *Медицинские новости* 1997; 8: 3-8).
- Spasov A.A. Magnesium in clinical practice. Volgograd: OOO "Otrok"; 2000. Russian (Спасов А.А. Магний в медицинской практике. Волгоград: ООО "Отрок"; 2000).
- Rebrov V.G., Gromova O.A. Vitamins and minerals. Moscow: Alev-V; 2003. Russian (Ребров В.Г., Громова О.А. Витамины и микроэлементы. М.: Алев-В; 2003).
- Ershov Ju.A. Chemistry of nutrients. Moscow: Vysshaja shkola; 2000. Russian (Ершов Ю.А. Химия биогенных элементов. М.: Высшая школа; 2000).
- Ma B., Lawson A.B., Liese A.D., Bell R.A., Mayer-Davis E.J. Dairy, magnesium, and calcium intake in relation to insulin sensitivity: approaches to modeling a dose-dependent association. *Am J Epidemiol* 2006; 164(5): 449–458.
- Liao F., Folsom A.R., Brancati F.L. Is low magnesium concentration a risk factor for coronary heart disease? The Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) Study. *Am Heart J* 1998; 136: (3): 480–490.
- Kumari K.T., Augustine J., Leelamma S. et al. Elevated serum glycosaminoglycans with hypomagnesaemia in patients with coronary artery disease & thrombotic stroke. *Indian J Med Res* 1995; 101: 115–129.
- Shilov A.M., Martynov A.I., Sviatov I.S. The influence of magnesium-containing agents on blood rheology and hemocoagulation in patients with heart ischemia. *Klin Med (Mosk)*. 1999;77(10):39-41. Russian (Шилов А.И., Мартынов А.И., Святлов И.С. и др. Влияние препаратов магния на реологические свойства крови и систему гемостаза у больных ИБС. *Клин медицина* 1999;10:39-41).
- Horner S.M. Efficacy of intravenous magnesium in acute myocardial infarction in reducing arrhythmias and mortality. Meta-analysis of magnesium in acute myocardial infarction. *Circulation* 1992; 86: 774–779.
- ISIS-4: a randomised factorial trial assessing early oral captopril, oral mononitrate, and intravenous magnesium sulphate in 58,050 patients with suspected acute myocardial infarction. ISIS-4 (Fourth International Study of Infarct Survival) Collaborative Group. *Lancet* 1995;345(8951):669-85.
- Ueshima K. Magnesium and ischemic heart disease: a review of epidemiological, experimental, and clinical evidences. *Magn Res* 2005; 18(4): 275–284.
- Polderman K.H., Peerdeman SM, Girbes AR. Hypophosphatemia and hypomagnesaemia induced by cooling in patients with severe head injury. *J Neurosurg* 2001; 94(5): 697–705.
- Sontia B., Touyz R.M. Role of magnesium in hypertension. *Arch Biochem Biophys* 2007; 458(1): 33–39.
- Tubek S. Role of trace elements in primary arterial hypertension: is mineral water style or prophylaxis? *Biol Trace Elem Res* 2006; 1–3: 1–6.
- Wexler R., Aukerman G. Nonpharmacologic strategies for managing hypertension // *American Family Physician* 2006; 1: 73: 11.
- Shechter M. Walnuts and endothelial function in hypercholesterolemic subjects. *Circulation* 2004; 110: 58.
- Talibov, O.B., Gorodeckij V.V. Magnesium in cardiology practice. *Terapevt* 2006; 10: 46-55. Russian (Талибов, О.Б., Городецкий В.В. Магний в кардиологической практике. *Терапевт* 2006; 10: 46-55).
- Ostroumova O.D., Sharkova N.E. Diselectrolyte disorders and cardiovascular diseases. Magnesium deficiency in the pathogenesis of hypertension — a new target for therapy? *Russkij medicinskij zhurnal* 2003; 15:856-859. Russian (Остроумова О.Д., Шаркова Н.Е. Дизэлектrolитные расстройства и сердечно-сосудистые заболевания. Дефицит магния в патогенезе артериальной гипертензии — новая мишень для терапии? *Русский медицинский журнал* 2003; 15:856-859).
- Itoh K., Kawasaka T., Nakamura M. The effects of high oral magnesium supplementation on blood pressure, serum lipids and related variables in apparently healthy Japanese subjects. *Lancet* 1995;345(8951):669-85.
- Ravn H.B., Korsholm T.L., Falk E. Oral magnesium supplementation induces favorable antiatherogenic changes in ApoE-deficient mice. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2001;21(5):858-62.
- Witte K.K., Nikitin N.P., Parker A.C. et al. The effect of micronutrient supplementation on quality-of-life and left ventricular function in elderly patients with chronic heart failure. *Eur Heart J* 2005; 21: 2238–2244.
- Bobkowski W., Nowak A., Durlach J. The importance of magnesium status in the pathophysiology of mitral valve prolapsed. *Magn Res* 2005; 1: 35–52.
- Lima Mde L., Pousada J., Barbosa C., Cruz T. Magnesium deficiency and insulin resistance in patients with type 2 diabetes mellitus. *Arq Bras Endocrinol Metabol* 2005; 6: 959–963.
- Lopez-Ridaura R., Willett W.C., Rimm E.B., et al. Magnesium intake and risk of type 2 diabetes in men and women. *Diabetes Care* 2004; 27: 134–140.
- Rumawas M.E., McKeown N.M., Rogers G. et al. Magnesium intake is related to improved insulin homeostasis in the framingham offspring cohort. *J Am Coll Nutr* 2006;25(6):486-92.
- Trachtenberg D.E. Diabetic Ketoacidosis. *Am Fam Physician* 2005;71(9):1705-14.
- He K., Liu K., Daviglius M.L. et al. Magnesium Intake and Incidence of Metabolic Syndrome Among Young Adults. *Circulation* 2006; 113: 1675–1682.
- Costello J., Howes M. Best evidence topic report. Nebulised magnesium in asthma. *Emerg Med J* 2004;21(5):586-7.
- González J.A., García C.H., González P.A. et al. Effect of Intravenous Magnesium Sulfate on Chronic Obstructive Pulmonary Disease Exacerbations Requiring Hospitalization: A Randomized Placebo-Controlled Trial. *Arch Bronconeumol* 2006;42(8):384-7.
- Massey L. Magnesium therapy for nephrolithiasis. *Magn Res* 2005; 2: 123–126.
- Tucker K.L., Hannan M.T., Chen H. et al. Potassium, magnesium, and fruit and vegetable intakes are associated with greater bone mineral density in elderly men and women. *Am J Clin Nutr* 1999; 69: 727–736.
- Kanofsky J.D., Sandyk R. Magnesium deficiency in chronic schizophrenia. *Int J Neurosci* 1991;61(1-2):87-90.
- Gupta S.K., Manhas A.S., Gupta V.K., Bhatt R. Serum magnesium levels in idiopathic epilepsy. *J Assoc Physicians India* 1994;42(6):456-7.

Поступила 11.08.2011
Принята в печать 15.08.2011

К 125-ЛЕТИЮ АЦЕТИЛСАЛИЦИЛОВОЙ КИСЛОТЫ

И.Н. Бокарев, Л.В. Попова*

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

К 125-летию ацетилсалициловой кислоты

И.Н. Бокарев, Л.В. Попова*

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

Освещается опыт клинического применения ацетилсалициловой кислоты (АСК) с момента ее синтеза в 1887 г. Рассматриваются особенности механизма действия и место АСК среди современных антитромбоцитарных средств. Приводится доказательная база клинического применения АСК, а также обсуждается проблема резистентности к антитромбоцитарной терапии. Рассматривают особенности взаимодействия различных препаратов с АСК и её плеiotропные эффекты.

Ключевые слова: ацетилсалициловая кислота, аспирин, антитромбоцитарные средства.

РФК 2011;7(4):492-500

On the 125th anniversary of acetylsalicylic acid

I.N. Bokarev, L.V. Popova*

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

An experience of acetylsalicylic acid (ASA) clinical use since its synthesis in 1887 is highlighted. ASA modes of action and its position among the modern antiplatelet agents are considered. The evidence based clinical data on ASA treatment and the problem of antiplatelet therapy resistance are discussed. ASA interaction with other drugs and ASA pleiotropic effects are reviewed.

Key words: acetylsalicylic acid, aspirin, antiplatelet drugs.

Rational Pharmacother. Card. 2011;7(4):492-500

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

Введение

Опасность артериальных тромбозов, которые приводят к острой ишемии жизненно важных органов, представляет реальную угрозу для современного человечества. Статистика последних лет показала угрожающий характер распространенности данной патологии. При этом более 18 миллионов людей погибают от артериальных тромбов вследствие атеротромбоза различной локализации (коронарных артерий, артерий мозга, конечностей). По данным Rosamond W. et al., от сердечно-сосудистого заболевания погибает 1 человек каждые 37 сек; острый коронарный синдром (ОКС) возникает каждые 26 сек; инсульт — каждые 40 сек [1]. Причиной формирования тромбов в артериях в подавляющем большинстве случаев является образование тромботических масс на атеросклеротических бляшках. Важная роль в этом процессе отводится тромбоцитам. Они первыми реагируют на разрыв атеросклеротической бляшки. При обнажении субэндотелиальных структур происходит адгезия тромбоцитов к макромолекулам субэндотелиального слоя, происходит их активация. В активированном состоянии тромбоциты высвобождают вещества, стимулирующие тромбообразование: аденозиндифосфат, тромбин, фактор тромбоцитов III. Затем происходит агрегация кровяных пластинок и запускается коагуляционный каскад. Все это

составляет основу формирования артериального тромба. Кроме того, активированные тромбоциты высвобождают фактор клеточного роста. Он стимулирует пролиферацию гладкомышечных клеток, повышает массу межклеточного матрикса, вызывает отложение фибрина. Все это способствует формированию атеросклеротической бляшки.

В связи с вышесказанным антиагрегантная терапия играет ключевую роль в профилактике атеротромбоза, так как данные препараты способны угнетать функцию тромбоцитов и тем самым снижать риск тромбообразования.

Антитромбоцитарные средства

В настоящее время существует множество лекарственных средств, влияющих на механизмы активации кровяных пластинок. Антитромбоцитарные вещества можно разделить на 4 основных группы (табл. 1) [2]. Большинство используемых в настоящее время таких агентов действуют на внутриклеточные этапы активации тромбоцитов (увеличивают уровень циклических нуклеотидов, ингибируют циклооксигеназу) и таким образом проявляют свои тормозящие свойства. Другие вещества действуют непосредственно на поверхности тромбоцитов и таким образом блокируют отдельные этапы пути активации (например, АДФ активации) или агрегации (антагонисты фибриногена) (рис. 1) [3,4].

Ацетилсалициловая кислота

Ацетилсалициловая кислота (АСК) является классическим препаратом выбора для профилактики атеротромбоза различной локализации на протяжении уже

Сведения об авторах:

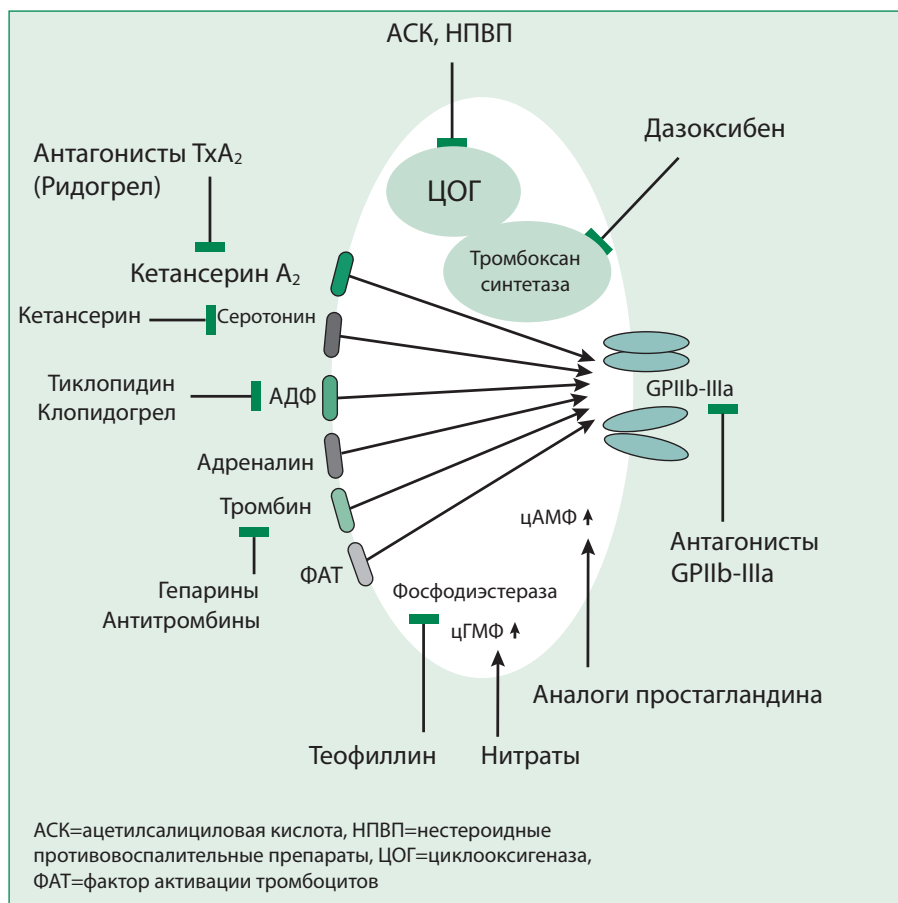
Бокарев Игорь Николаевич — д.м.н., профессор кафедры госпитальной терапии № 1 Первого Московского Государственного университета И.М. Сеченова

Попова Людмила Викторовна — к.м.н., доцент той же кафедры

Таблица 1. Классификация антитромбоцитарных препаратов [2]

Группа препаратов	Механизм действия	Препараты
Вещества, действующие на метаболизм арахидоновой кислоты	Ингибирование ЦОГ	Аспирин, индobufен, флурбипрофен, сульфинпиразон (антуран), трифлузал, индометацин, омега-3-жирные кислоты, NO-рилизинг аспирина (NCX-4016)
	Ингибирование Тх-синтазы	Дазоксибин, озагрел
	Ингибиторы рецепторов ТхА ₂	Ридогрел, нирогрел, пикатомид, вапипрост
	Субстанции, ингибирующие рецептор Тх и простагландина H ₂ -«рецептор, связанный с G-протеином» (ТхА ₂ /ПГH ₂)	Ифетробан, сулотроба, S18886 и др.
Вещества, взаимодействующие с активированными рецепторами	Блокаторы рецепторов АДФ - P2Y ₁₂ –тиенопиридины	Тиклопидин (тиклид), клопидогрел (плавикс, зилт), прасугрел, обратимые антагонисты этих рецепторов (нетienoпиридиновые) – тикагрелор, кангрелор и др.
	Ингибирование рецепторов тромбина, протеаз-активированный рецептор (PAR1) – пептидные антагонисты PAR1-антагонистов	E5555, SCH530348
	Ингибирование рецепторов серотонина	Кетансерин
Антагонисты гликопротеинов IIb/IIIa	Ингибирование рецепторов для IIb/IIIa	– В/в применение: абциксимаб (реоПро), эфипибатид (интергилин 8), тирофибан (аггратат), монофрам, ламифибан – Пероральный прием: ксемилофибан, орбофибан, сибрафибан, лотрафибан и др.
Увеличение циклических нуклеотидов	Активация торможения аденилатциклазы	ПГЕ ₁ – алпростадил
	Ингибция фосфодиэстеразы	ПГ ₂ – эпорростенон
	Активация гуанилатциклазы	Аналоги простагландина (илопрост), теофиллин, дипиридамол, циластазол, оксид азота, производные нитратов, молсидомин

Рисунок 1. Механизм действия антитромбоцитарных препаратов [2]



более двух десятков лет, хотя данный препарат был синтезирован еще в 1887 г. в компании Bayer немецким химиком Феликсом Хоффманом [2]. В 1999 г. запатентовано название «Аспирин» [5]. В течение следующих 50 лет АСК использовалась исключительно как противовоспалительное, жаропонижающее и болеутоляющее средство. Тенденция к повышенной кровоточивости при употреблении данного препарата стала известна более 40 лет назад и считалась нежелательным побочным явлением. Влияние же АСК на функцию тромбоцитов было впервые описано в 1954 г. Vounateaux [2]. В 1967 г. А. Квик сообщил, что именно аспирин оказывает тормозящее действие на тромбоциты. Действие АСК на синтез тромбоксана (Тх) обнаружено только в 1971 г. [2]. С тех пор антитромботическое эффективное действие АСК (аспирина) при сердечно-сосудистых заболеваниях, в частности стенокардии, инфаркте миокарда (ИМ), ише-

мическом инсульте, атеротромбозе сонных артерий и аорты, артерий нижних конечностей было продемонстрировано в многочисленных клинических испытаниях с участием в общей сложности уже более чем 115 000 пациентов [6].

Даже однократный прием АСК здоровым лицом приводит к удлинению времени кровотечения, торможению агрегации тромбоцитов, индуцированной коллагеном или арахидоновой кислоты, и к снижению реакции высвобождения с торможением второго этапа агрегации после стимуляции АДФ и адреналином [2]. Однако более сильная активация тромбоцитов, например под действием тромбина, несущественно тормозится аспирином [7,8]. Механизм действия АСК состоит в том, что она избирательно и необратимо ингибирует циклооксигеназу (ЦОГ), вездесущий фермент человеческого организма, который катализирует биосинтез простагландинов. ЦОГ существует в 2 формах изофермента — ЦОГ-1 и ЦОГ-2 [4, 8, 9]. ЦОГ-1 выявляется в большинстве, если не во всех, клетках организма и отвечает за физиологические функции простагландинов, включая контроль за локальной тканевой перфузией, гемостазом и защитой слизистой оболочки желудочно-кишечного (ЖКТ) тракта [2]. ЦОГ-1 и ЦОГ-2 отличаются между собой лишь незначительно по длине и последовательности аминокислот [2]. ЦОГ-1 ответственна за синтез TxA_2 , ЦОГ-2 — простаглицлина [2]. TxA_2 является мощным сосудосуживающим веществом и активатором тромбоцитов путем связывания с рецепторами к нему. Простаглицлин, наоборот, угнетает агрегацию и вызывает вазодилатацию. В кровяных пластинках тромбоксан формируется под действием ЦОГ-1. ЦОГ-2 содержится в лейкоцитах и в основном отвечает за синтез простагландинов, участвующих в воспалении и боли. АСК тормозит не только синтез TxA_2 в тромбоцитах, но и синтез простаглицлина в клетках эндотелия, хотя и в разной степени: синтез Tx подавляется значительно сильнее, чем простаглицлина. Тромбоциты, не имея ядра, не в состоянии синтезировать белки, поэтому они не могут заменить необратимо заблокированную циклооксигеназу новым синтезом [6]. Таким образом, кровяные пластинки не будут способны производить Tx до конца своей жизни — около 7 дн [6]. Только вновь образованные тромбоциты полноценно функционируют. Так как ежедневно в кровь человека поступает около 10% новых тромбоцитов, то еже-

дневного однократного приема АСК достаточно для угнетения функции тромбоцитов [6]. Эндотелиальные клетки имеют ядра и поэтому способны ресинтезировать ЦОГ, тем самым нивелируя действие аспирина. Тормозящее действие АСК на уровне эндотелиальных клеток таким образом является более слабым и менее продолжительным, особенно при приеме низких доз (табл. 2). АСК относительно селективно ингибирует ЦОГ-1 [6]. Этим объясняется необходимость различия доз для получения антиагрегантного или противовоспалительного действия аспирина.

После приема внутрь АСК быстро и полностью всасывается; суммарное поглощение — 5-16 мин и основная часть АСК достигает тонкой кишки без изменений. В кишечнике происходит деацетилирование АСК с образованием неактивного салицилата, биодоступность которого снижается [10].

Клиническое применение АСК

По данным мета-анализа Antithrombotic Trialists Collaboration (более 100 рандомизированных исследований испытаний у пациентов с высоким риском), антиагреганты предотвращают развитие сердечно-сосудистой смерти — на 15%, нефатального ИМ, инсульта — примерно на 30% [11].

Если в эффективности АСК при вторичной профилактике атеротромбоза в настоящее время сомнений нет, то в отношении необходимости приема АСК у пациентов с различной степенью риска атеротромбоза, но без клинических проявлений ясности нет. Результаты мета-анализа проведенных 6 исследований (около 95 000 пациентов) говорят о том, что снижение относительного риска всех сердечно-сосудистых эпизодов составило 12% (на 0,07% в год), ИМ — на 24% (на 0,05% в год), общей и сердечно-сосудистой смертности — менее 6%. Снижение частоты инсульта практически не наблюдалось и составило 0,02% в год. В то же время отмечалось повышение относительного риска кровотечения на 69% (0,1% в год) [12]. В связи с этим рекомендации международных обществ несколько отличаются (табл. 3).

В настоящий период времени продолжают исследования с целью оценки пользы проведения первичной профилактики у лиц с относительно высоким сердечно-сосудистым риском (т.е. более 2% в год), которые, ве-

Таблица 2. Влияние АСК на ЦОГ в тромбоцитах и лейкоцитах [6]

Клетки	Фермент	Доза, мг *	Продолжительность угнетения тромбоцитов, ч	Кумуляция	Доза в сутки, мг**
Тромбоциты	ЦОГ-1	100	24-48	Да	50-100
Клетки воспаления	ЦОГ-2	≥ 650	3-4	Нет	3000 -5000
*Необходимые дозы для подавления образования простааноида и клинический эффект сохраняется после однократного приема этой дозы					
**Клинически эффективные дозы по результатам длительных исследований у больных с инфарктом миокарда и ревматоидным артритом					

Таблица 3. Рекомендации по первичной профилактике при атеротромбозе

Общество	Рекомендации
US Preventive Task Force [13]	Мужчины 45-79 лет, женщины 55-79 при 10-летнем риске развития ИБС – 3-12%
American Heart Association [14]	Лица старше 40 лет при 10-летнем риске развития ИБС – 10%
Diabetes Association [15]	Больные сахарным диабетом старше 40 лет при наличии одного фактора риска ССЗ
Нидерланды, Утрехт [16]	Мужчины • 50-59 лет при ССР, превышающем средний в 5 раз • 60-69 лет при ССР, превышающем средний в 2 раз • 70-79 лет – вне зависимости от факторов риска Женщины • 60-69 лет при ССР, превышающем средний в 5 раз • 70-79 лет при ССР, превышающем средний в 2 раз

Таблица 4. Сравнительная характеристика доз аспирина у пациентов высокого риска [17]

Дозы, мг	Исследования, n	Пациенты, n	Относительный риск
500–1500	34	22 451	19 ± 3%
160–325	19	26 513	26 ± 3%
75–150	12	6 776	32 ± 6%
< 75	3	3 655	13 ± 8%

роятно, помогут разрешить существующие вопросы.

Аспирин ясно продемонстрировал свою клиническую эффективность при атеротромбозе в дозах широкого спектра. Он подавляет функцию тромбоцитов в различных дозах – от 30 мг до 15 000 мг. Накопленные к настоящему времени сведения говорят о том, что для аспирина не получено дозозависимого эффекта в отношении снижения частоты эпизодов атеротромбоза (табл. 4) и малые дозы АСК (до 300 мг) столь же эффективны, что и высокие.

С другой же стороны, большие дозы аспирина чаще вызывают развитие осложнений со стороны ЖКТ. Так, риск желудочно-кишечных поражений при увеличении дозы аспирина с 75 до 325 мг/сут увеличивается в 2-4 раза [18, 19], а у пожилых в 5 раз [20]. Гастропатии (боль и дискомфорт в области желудка, усугубление симптоматики гастроэзофагеальной рефлюксной болезни, пептические язвы) развиваются почти у 30% пациентов, язва желудка (бессимптомные или симптомные, в том числе осложненные кровотечением или перфорацией) у 3% больных. Риск развития тяжелого внутримозгового кровоизлияния при длительной терапии АСК оставляет менее 0,5%. В дополнение к геморрагическим осложнениям возможны развитие реакции гиперчувствительности, компенсаторный респираторный алкалоз, нарушение функций печени и почек, обострение подагры и многие другие побочные эффекты. Однако это встречается лишь в незначительном проценте случаев [21].

Таким образом, в соответствии с рекомендациями международных организаций, наиболее сбалансиро-

ванной по соотношению эффективности и безопасности для длительного ежедневного приема является доза ацетилсалициловой кислоты 75-150 мг/сут [11].

Все перечисленные побочные явления АСК заставили искать пути избавления от них. Первой попыткой было создание немецкими учеными микрокристаллической формы аспирина, названной микрестином. Данный препарат был достаточно удобен в лечении больных, но снижал степень осложнений незначительно. Совершенствование терапии АСК продолжалось. Были созданы формы аспирина, имеющие защитную кишечнорастворимую оболочку (ТромбоАСС, Аспикор, Аспиринкардио и др.), а также комбинации аспирина с невсасывающимся антацидом (гидроксидом магния). Биодоступность кишечнорастворимых форм АСК ниже, чем растворимого аспирина. Это вызвано тем, что обычный аспирин всасывается в основном в желудке, при низком значении pH, который предотвращает деацетилирование АСК. Аспирин сохранится в неионизированном виде и поэтому лучше абсорбируется. При освобождении АСК в верхних отделах тонкого кишечника (кишечно-растворимые формы), где кислотно-щелочное равновесие нейтральное, его инактивация происходит быстрее [10].

Кардиомагнил, производимый фирмой NYCOMED (Дания), содержит комбинацию растворимой формы ацетилсалициловой кислоты и гидроксида магния. При этом аспирин ингибирует функцию тромбоцитов, а гидроксид магния уменьшает нежелательное влияние АСК на ЖКТ. Данный эффект происходит за счет повышения уровня простагландинов в слизистой желудка, усиления секреции бикарбонатов и увеличения уровня гликопротеинов в желудочном буферном слое. Кардиомагнил выпускается в дозах, соответствующих международным стандартам 75 и 150 мг, не противопоказан при язвенной болезни вне обострения.

Рекомендации совместного заседания американских кардиологических и гастроэнтерологических обществ для снижения риска развития осложнений, возникающих со стороны ЖКТ при приеме аспирина, говорят следующее [22]:

1. Использование любых нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП), в том числе ЦОГ-2-селективных в комбинации с АСК, повышает риск желудочно-кишечных осложнений и требует назначения гастропротективной терапии.
2. Для длительной терапии с целью профилактики сердечно-сосудистых осложнений не рекомендуется назначать дозы АСК свыше 80 мг/сут.
3. В целях снижения риска рецидива язвенного кровотечения не рекомендуется заменять АСК на клопидогрел. Предпочтительной стратегией является комбинирование аспирина и ингибиторов протонной помпы (ИПП).
4. ИПП являются предпочтительными лекарственными средствами для лечения и профилактики НПВП/АСК-ассоциированных желудочно-кишечных осложнений.
5. Перед началом длительной антитромбоцитарной терапии у пациентов с язвенной болезнью рекомендовано обследование с целью выявления инфекции *H. pylori*; в случае его обнаружения показана эрадикационная терапия.
6. При развитии язвенных кровотечений на фоне антитромбоцитарной терапии решение о целесообразности отмены этих препаратов необходимо принимать в индивидуальном порядке.
7. При длительной терапии АСК целесообразно сочетанное применение буферных препаратов и ИПП для снижения риска развития геморрагических осложнений и диспепсии.

Проблема резистентности к антитромбоцитарной терапии

Индивидуальный ответ человеческого организма на антиагрегантную терапию очень изменчив, и в ряде случаев отсутствуют ожидаемые эффекты, что проявляется либо путем развития атеротромбоза или недостаточного торможения функции тромбоцитов, выявляемого по данным лабораторного исследования. Из-за большого числа возможных путей передачи сигнала, которые стимулируют активацию тромбоцитов, лишь малая доля данных путей может подвергнуться действию отдельных антиагрегантов. Несмотря на то, что АСК заметно снижает риск тромбообразования в артериях, существуют пациенты с высоким риском, которые имеют неудовлетворительный эффект от применения антитромбоцитарных препаратов. И такие больные, по всей видимости, имеют более плохой прогноз, чем пациенты с ясным, АСК-зависимым ингибированием функции тромбоцитов [21,23]. В последнее время все больше появляется доказательств тому, что лица, демонстрирующие плохой ответ на обычные антитромбоцитарные вещества, имеют повышенный риск атеротромбоза. Этот феномен получил название резистентности к АСК. Таким образом, описываются случаи отсутствия фармакологических эффектов при измерении функции тромбоцитов (например, время кровотечения, измерение уровня Тх и коллаген-индуцированной агрегации тромбоцитов) и развитие атеротромботических осложнений, несмотря на лечение. Однако причины плохого ответа многообразны и не очень хорошо понятны. Известны многие факторы, которые ответственны за возникновение резистентности к АСК (табл. 5) [2].

Основными факторами являются несоблюдение пациентами режима антиагрегантной терапии, их клинико-демографические характеристики (возраст, ОКС, сахарный диабет, почечная недостаточность и др.), генетический полиморфизм тромбоцитарных гликопротеинов, метаболических ферментов, например таких, как цитохром Р450. В литературе встречается различная распространенность резистентности к аспирину — от 5,5% [24] до 43% [25]. Такая изменчивость может отчасти объясняться различными лабораторными методами, которые были использованы для выявления данного феномена, и различными пороговыми значениями для определения низкого ответа на терапию АСК. Кроме того, резистентность к аспирину является многофакторным явлением, так как чувствительность к аспирину может изменяться под действием разных механизмов.

Важным и иногда недооцениваемым фактором является несоблюдение режима антиагрегантной терапии пациентом [26, 27]. Другие механизмы, приводящие к снижению чувствительности к аспирину, включают в

Таблица 5. Причины резистентности к аспирину [2]

Факторы резистентности	Причины
Клеточные	• недостаточное ингибирование ЦОГ-1 • гиперэкспрессия ЦОГ-2 мРНК • эритроцитарная активация тромбоцитов • повышение норадреналина • генерация 8-изо-PCF_{2a}
Генетические	Полиморфизм: ЦОГ-1, гликопротеидов IIIa, рецептор коллагена, рецепторы фактора Виллебранда
Фармакокинетические	• недостаточная адсорбция • недостаточная метаболизации • лекарственные взаимодействия (НПВП)
Клинические	• плохая комплаентность • острый коронарный синдром • сахарный диабет • инсулинорезистентность • повышенный индекс массы тела • сердечная недостаточность • пожилой возраст • почечная недостаточность • печеночная недостаточность

Таблица 6. Полиморфные варианты тромбоцитарных рецепторов и частота их встречаемости в различных популяциях [2]

Рецептор	Интегрин	Функциональная роль	Единичный нуклеотидный полиморфизм	Частота встречаемости, %
GPIa-IIa [33]	A ₂ β ₁	адгезия	GPIa: GPIa 807C>T	14% у белой расы
GPIb-V-IX [34]		адгезия	GPIb α: HPA-2	10-20% у белой расы
GPIIb-IIIa [35,36]	A ₁ β ₁	адгезия, агрегация	GPIIb: HPA-3 GPIIIa: HPA-1 (PIA)	30-40% у белой расы 10-15% у белой расы
GPIV [37-39]		адгезия	GPIV 13254T>C	15-21% у белой расы 23% афроамериканцы 3% китайцы
P2Y [40-42]		активация агрегации	P2Y12: гаплотип H2:744T>C,139C>T, ins801A, 52G>T	H2: 14% у белой расы
			P2Y12: 34C>T	52,9% у белой расы
			P2Y1:1622A>G 30,6% у белой расы	15% у белой расы

себя лекарственные взаимодействия, например с ибу-профеном, из-за конкурентного связывания с ЦОГ-1 [28]. Клеточные факторы включают в себя повышенную экспрессию ЦОГ-2 мРНК, недостаточное ингибирование ЦОГ-1, повышение уровня норадреналина, эритроцит-индуцированную активацию тромбоцитов и др. [2]. Кроме того, некоторые заболевания, такие как ОКС [29], сахарный диабет и инсулинорезистентность [30], повышенный индекс массы тела, сердечная, почечная и печеночная недостаточность, также приводят к нечувствительности тромбоцитов к АСК. Прямое сравнение пациентов с ИМ с подъемом сегмента ST и лиц без ишемической болезни сердца показало более высокую распространенность резистентности к аспирину среди первых [29]. Возможно, это связано с тем, что при сосудистых заболеваниях в результате эндотелиальной дисфункции нарушается синтез простагландина. Кроме того, при нестабильной стенокардии образуется Тх, нечувствительный к АСК, что, вероятно, связано с формированием его в других клетках, кроме тромбоцитов [31]. Это приводит к относительному дефициту простагландина, преобладанию ТхА₂ и гиперактивности циркулирующих тромбоцитов. Интересные данные были опубликованы в журнале Stroke [32]. Авторы сравнили эффект действия различных видов АСК (3 препарата имели кишечнорастворимую оболочку и один представлял собой комбинацию растворимого аспирина с дипиридамолом) с растворимым аспирином у здоровых добровольцев. Эффект действия данных лекарственных средств оценивался по уровню образования ТхВ₂, который является стабильным метаболитом ТхА₂. Для предотвращения тромбоксан-индуцированной активации кровяных пластинок при использовании АСК необходимо подавить не менее 95% синтеза сывороточного ТхВ₂. Результаты данного исследования пока-

зали, что все формы аспирина значительно ингибировали синтез сывороточного ТхВ₂. При этом самый высокий уровень ингибирования ТхВ₂ обнаружен на фоне приема растворимого аспирина в дозе 75 мг. Таким образом, все изучаемые препараты АСК уступали по своей эффективности растворимому аспирину (p<0,001). Кроме того, недостаточное ингибирование функции тромбоцитов (угнетение образования сывороточного ТхВ₂<95%) наблюдалось у 14 больных, принимавших кишечнорастворимые формы АСК. При этом во всех этих случаях у каждого добровольца отмечено адекватное ингибирование сывороточного ТхВ₂ при использовании альтернативного препарата аспирина. Также данное исследование показало, что у лиц с массой тела более 80 кг вероятность неэффективного лечения составляла 20%.

Генетический полиморфизм играет определенную роль в формировании феномена нечувствительности к аспирину. Он включает в себя полиморфные варианты поверхностных тромбоцитарных белков и ферментов, которые способствуют метаболизации и биоактивации антиагрегантных веществ (табл. 6) [2]. Примерно до 30% нечувствительности к АСК связано с генетической наследственностью [2].

Роль генетических вариантов ЦОГ и рецепторов тромбоцитов при резистентности к аспирину обсуждается в литературе [43]. Есть небольшие исследования, обнаружившие связь мутантного аллеля 842 [44], генетического варианта 842G [45], полиморфизма G765C, расположенного в промоторной области ЦОГ-2 [46] и ответом тромбоцитов на аспирин. В настоящее время имеющиеся данные показывают, что полиморфизм GPIa-IIa, рецептора коллагена С807T, вероятно, не отвечают за возникновение нечувствительности к АСК [46, 47]. В недавнем исследовании

полиморфизма аллеля C13254T, который расположен в области кодирования гликопротеидов, показана его связь с резистентностью к аспирину [45].

Взаимодействие с другими препаратами

В литературе также активно обсуждается возможное взаимодействие между ингибиторами ангиотензин-превращающего фермента (АПФ) и АСК, ослабление эффекта которого отмечено в крупных клинических испытаниях. Это привело к возникновению вопросов о целесообразности использования комбинации АСК и ингибиторов АПФ при лечении тяжелой сердечной недостаточности, вызванной ишемической болезнью сердца [48]. Ранее Hall с соавт. показали, что назначение аспирина в дополнение к ингибиторам АПФ привело к уменьшению гемодинамических эффектов данных лекарственных средств [49]. Анализ подгрупп исследований SAVE, SOLVD и AIRE показали снижение пользы от приема ингибиторов АПФ одновременно с аспирином, что поддерживает вывод о том, что большая часть гемодинамических эффектов ингибиторов АПФ будет потеряна за счет действия АСК [2]. У пациентов только с дисфункцией левого желудочка или легкой степенью сердечной недостаточности гемодинамический эффект аспирина может быть дискретным. У больных же с тяжелой сердечной недостаточностью повышается активность нейрогуморальных веществ, обладающих сосудосуживающим эффектом, таких как ангиотензин II, норадреналин и вазопрессин, что приводит к сопутствующему увеличению синтеза сосудорасширяющих простагландинов в степени, которая будет достаточной для поддержания баланса сил [2]. АСК может противодействовать простагландин-зависимым гемодинамическим и почечным эффектам ингибиторов АПФ. Было высказано предположение, что больным, требующим длительного лечения тяжелой сердечной недостаточности, АСК должна назначаться с предостережением [2]. Для ингибирования функции тромбоцитов можно использовать другие антиагреганты — клопидогрел, который так же, как и аспирин, эффективен при вторичной профилактике атеротромбоза. Степень, с которой аспирин подавляет действие ингибиторов АПФ при ИМ и ремоделировании левого желудочка, пока неизвестна. Большие клинические испытания, проводящиеся в настоящее время, посвящены данному вопросу [50].

НПВП и аспирин часто назначаются больным атеротромбозом, которые еще имеют болевой синдром, вызванный различными причинами. Однако мало известно о взаимодействии этих веществ. Различные испытания не ответили прямо на вопрос, является ли аспирин столь же эффективным кардиопротективным агентом при одновременном применении НПВП. Несколько исследований были посвящены этому вопросу [51].

Исследования *ex vivo* показали, что неселективные НПВП блокируют активные центры ЦОГ-1 и тем самым могут препятствовать действию аспирина. Рецепторы для аспирина и большинства НПВП расположены в малых гидрофобных каналах ЦОГ-1 тромбоцитов, что и приводит к конкурентному ингибированию. Селективные блокаторы ЦОГ-2 не действуют в этих местах. Когортное исследование 1,9 миллиона пациентов в Калифорнии, среди которых зафиксировано 15 000 случаев острого ИМ, показало, что риск сердечно-сосудистых событий снижается при одновременном применении аспирина и рофекоксиба, не повышается при одновременном приеме с целекоксибом, сулиндаком, индометацином и мелоксикамом [52].

Крупные рандомизированные контролируемые исследования [53] изучали потенциал взаимодействия аспирина и ибупрофена, парацетамола и рофекоксиба. Пациентам вводили 81 мг аспирина за 2 ч до получения 400 мг ибупрофена в течение 6 дн. Другая группа лиц принимала АСК за 2 ч до получения 100 мг ацетаминофена, а третья — за 2 ч приема селективного ингибитора ЦОГ-2 (25 мг). Эти же пациенты после отмывочного периода получали те же препараты, но в обратной последовательности. Было показано, что ингибирование агрегации тромбоцитов аспирином было заблокировано даже единственным приемом ибупрофена, если данный препарат назначался до АСК. Если же АСК принимался первым, то такого эффекта получено не было. Рофекоксиб и ацетаминофен не влияли на торможение функции тромбоцитов независимо от времени приема.

Плейотропные эффекты аспирина

Несмотря на то, что, казалось бы, аспирин — один из самых изученных препаратов, у этого лекарственного средства открываются все новые свойства. Так, ранее было известно, что высокие дозы аспирина (>500 мг/сут) снижают заболеваемость колоректальным раком [54]. Однако побочные эффекты, которые возникают при приеме АСК, могут нивелировать его пользу в отношении развития опухоли. Подобный эффект малых доз АСК был неизвестен. Rothwell P. M. с соавт. провели мета-анализ 4 клинических испытаний, который включил 14 033 пациентов, принимающих аспирин. Результаты этого анализа говорят о том, что прием АСК в дозах менее 75 мг/сут приводил к снижению заболеваемости и смертности от колоректального рака, особенно с локализацией в проксимальных отделах [54].

Заключение

В последние годы исследования функции тромбоцитов все чаще вводят в повседневную клиническую практику, а изменчивость их ответа на антиагрегантную терапию была продемонстрирована различными исследованиями. Как мы говорили выше, несмотря на

существование множества лабораторных методов, позволяющих оценить функцию тромбоцитов, консенсуса в отношении подхода, который мог бы быть использован для определения ответа антиагрегантов, нет. Многие исследования показали связь между недостаточным эффектом от терапии антиагрегантами и недостаточным снижением функции тромбоцитов при приеме противотромбоцитарных препаратов, однако нет никаких доказательств (из исследований), что учет ответа на антиагрегантную терапию улучшает клинический исход. Поэтому, согласно рекомендациям международных обществ, мониторинг антитромбоцитарного ответа тромбоцитов в настоящее время используется в клинических исследованиях, но не в повседневной клинической практике [55].

Монотерапия любым антиагрегантом эффективна

для предотвращения развития тяжелых заболеваний при большинстве сердечно-сосудистых заболеваниях. Однако этот эффект недостаточен, поэтому в клинической практике используется подход двойной, а то и тройной противотромботической терапии. Преимущества двойной антиагрегантной терапии [АСК и клопидогрел — у пациентов с симптоматической ишемической болезнью сердца (CURE, COMMIT, CREDO), дипириамол и АСК — при ишемической болезни мозга (ESPS-2, ESPRIT)] были задокументированы в нескольких исследованиях. Во все эти схемы входит аспирин. Таким образом, несмотря на такую богатую историю, АСК остается самым изученным, эффективным и доступным антитромбоцитарным препаратом и является универсальным лекарственным средством для профилактики и лечения сердечно-сосудистых заболеваний.

Литература

1. Rosamond W., Flegal K., Furie K. et al. Heart disease and stroke statistics-2008 update: a report from the American Heart Association Statistics Committee and Stroke Statistics Subcommittee. *Circulation* 2008; 117(4):e25-146.
2. Gawaz M., editor. Blood platelets — clinical relevance. Stuttgart: Georg Thieme Verlag; 2010.
3. Gershlick A.H. Antiplatelet therapy. *Hosp Med* 2000;61: p15-23
4. Schror K. Antiplatelets drugs. A comparative review. *Drugs* 1995; 50: p 7-28.
5. Patrono C., Rocca B. Aspirin, 110 years later. *J Thromb Haemost* 2009; 7 (Suppl. 1): 258-61.
6. Patrono C., Baigent C., Hirsh J., Roth G. Antiplatelet Drugs. *Chest* 2008;133 (6 suppl):1995-2335.
7. Patrono C. Aspirin as an antiplatelet drug. *N Engl J Med* 1994; 330: 1287-1294.
8. Schror K. Aspirin and platelets: the antiplatelet action of aspirin and its role in thrombosis treatment and prophylaxis. *Semin Thromb Hemost* 1997;23: 349-356.
9. Schror K. The effect of prostaglandins and thromboxane A2 on coronary vessel tone—mechanisms of action and therapeutic implications. *Eur Heart J* 1993; 14 Suppl: 34-41.
10. Pedersen A., FitzGerald G. Dose-related kinetics of aspirin. Presystemic acetylation of platelet cyclooxygenase. *N Engl J Med* 1984;311:1206–1211.
11. Antithrombotic Trials Collaboration. Prevention of death, myocardial infarction and stroke by antiplatelet therapy in high-risk patients. *BMJ* 2002; 324: 71-86.
12. Antithrombotic Trialists Collaboration. Aspirin in the primary and secondary prevention of vascular disease: collaborative meta-analysis of individual participant data from randomized trials. *Lancet* 2009; 373: 1849–1860.
13. U.S. Preventive Services Task Force. Aspirin for the prevention of cardiovascular disease: U.S. Preventive Services Task Force. Recommendation statement. *Ann Intern Med* 2009; 150 (6): 396–404.
14. AHA Guidelines for Primary Prevention of Cardiovascular Disease and Stroke: 2002 Update: Consensus Panel Guide to Comprehensive Risk Reduction for Adult Patients Without Coronary or Other Atherosclerotic Vascular Diseases. American Heart Association Science Advisory and Coordinating Committee. *Circulation* 2002;106(3):388-91.
15. Buse J.B., Ginsberg H.N., Bakris G.L. et al. Primary prevention of cardiovascular diseases in people with diabetes mellitus: a scientific statement from the American Heart Association and the American Diabetes Association. *Circulation* 2007;115(1):114-26.
16. Algra A., Greving J.P. Aspirin in primary prevention: sex and baseline risk matter. *Lancet* 2009; 373: 1821–22.
17. Lindemann S., Tolley N., Dixon D. et al. Activated platelets mediate inflammatory signaling by regulated interleukin 1beta synthesis. *J Cell Biol* 2001;154:485-490
18. Weil J., Colin-Jones D., Langman M. et al. Prophylactic aspirin and risk of peptic ulcer bleeding. *BMJ* 1995;310:827-830.
19. Yeomans N.D., Lanis A.I., Talley N.J. et al. Prevalence and incidence of gastroduodenal ulcers during treatment with vascular protective doses of aspirin. *Aliment Pharmacol Ther* 2005;22:795-801.
20. Abraham N.S., Hartman C., Castillo D. et al. Effectiveness of national provider prescription of PPI gastroprotection among elderly NSAID users. *Am J Gastroenterol* 2008;103:323-332.
21. Hall D. The aspirin-angiotensin-converting enzyme inhibitor tradeoff: to halve and halve not. *J Am Coll Cardiol* 2000; 35: 1808-1812.
22. Bhatt D.L., Scheiman J., Abraham N.S. et al. ACCF/ACG/AHA 2008 expert consensus document on reducing the gastrointestinal risks of antiplatelet therapy and NSAID use: a report of the American College of Cardiology Foundation Task Force on Clinical Expert Consensus Documents. *J Am Coll Cardiol* 2008;52(18):1502-17.
23. Muller I., Seyfarth M., Rudiger S. et al. Effect of a high loading dose of Clopidogrel on platelet function in patients undergoing coronary stent placement. *Heart* 2001; 85: 92-93.
24. Gum P.A., Kottke-Marchant K., Poggio E.D. et al. Profile and prevalence of aspirin resistance in patients with cardiovascular disease. *Am J Cardiol* 2001;88:230-235.
25. Buchanan M.R., Brister S.J. Individual variation in the effects of ASA on platelet function: implications for the use of ASA clinically. *Can J Cardiol* 1995;11: 221-227
26. Cotter G., Shemesh E., Zehavi M. et al. Lack of aspirin effect: aspirin resistance or resistance to taking aspirin? *Am Heart J* 2004; 147: 293-300.
27. Schwartz K.A., Schwartz D.E., Ghosheh K. et al. Compliance as a critical consideration in patients who appear to be resistant to aspirin after healing of myocardial infarction. *Am J Cardiol* 2005; 95: 973-975.
28. Catella-Lawson F., Reilly M.P., Kapoor S.C. et al. Cyclo-oxygenase inhibitors and the antiplatelet effects of aspirin. *N Engl J Med* 2001;345: 1809-1817.
29. Borna C., Lazarowski E., van Heusden C. et al. Resistance to aspirin is increased by ST-elevation myocardial infarction and correlates with adenosine diphosphate levels. *Thromb J* 2005; 3: 10.

30. Fateh-Moghadam S., Plockinger U., Cabeza N. et al. Prevalence of aspirin resistance in patients with type 2 diabetes. *Acta Diabetol* 2005; 42: 99-103.
31. Maree A.O., Curtin R.J., Chubb A. et al. Cyclooxygenase-1 haplotype modulates platelet response to aspirin. *J Thromb Haemostas* 2005; 3: 2340-2345.
32. Cox D., Maree A.O., Dooley M. et al. Effect of enteric coating on antiplatelet activity of low-dose aspirin in healthy volunteers. *Stroke* 2006; 37: 2153-2158.
33. Santos S., Kunicki T.J., Kroll H. et al. Association of the platelet glycoprotein Ia C807T gene polymorphism with nonfatal myocardial infarction in younger patients. *Blood* 1999; 93: 2449-2253.
34. Gonzalez-Conejero R., Lozano M.L., Rivera J. et al. Polymorphisms of platelet membrane glycoprotein Ib associated with arterial thrombotic disease. *Blood* 1998; 92(8): 2771-2776.
35. Carlsson L.E., Greinacher A., Spitzer C. et al. Polymorphisms of the human platelet antigens HPA-1, HPA-2, HPA-3, and HPA-5 on the platelet receptors for fibrinogen (GPIIb/IIIa), von Willebrand factor (GPIb/IX), and collagen (GPIa/IIa) are not correlated with an increased risk for stroke. *Stroke* 1997; 28(7): 1392-1395.
36. Ardissino D., Mannucci P.M., Merlini P.A. et al. Pro-thrombotic genetic risk factors in young survivors of myocardial infarction. *Blood* 1999; 94(1): 46-51.
37. Ollikainen E., Mikkelsson J., Perola M. et al. Platelet membrane collagen receptor glycoprotein VI polymorphism is associated with coronary thrombosis and fatal myocardial infarction in middle-aged men. *Atherosclerosis* 2004; 176: 95-99.
38. Bray P.F., Howard T.D., Vittinghoff E. et al. Effect of genetic variations in platelet glycoproteins Iba1-pha and VI on the risk for coronary heart disease events in postmenopausal women taking hormone therapy. *Blood* 2007; 109(5): 1862-1869.
39. Yu Z.Q., Dong N.Z., Gao W.Q. et al. Study on T13254C polymorphism of the platelet membrane glycoprotein VI in Chinese Han population. *Zhonghua Xue Ye Xue Za Zhi* 2005; 26(3): 140-143.
40. Fontana P., Gaussem P., Aiach M. et al. P2Y12 H2 haplotype is associated with peripheral arterial disease: a case-control study. *Circulation* 2003; 108: 2971-2973.
41. Hetherington S.L., Singh R.K., Lodwick D. et al. Dimorphism in the P2Y1 ADP receptor gene is associated with increased platelet activation response to ADP. *Arterioscler Thromb Vase Biol* 2005; 25(1): 252-257.
42. Li Q., Chen B.L., Ozdemir V. et al. Frequency of genetic polymorphisms of COX1, GPIIIa and P2Y1 in a Chinese population and association with attenuated response to aspirin. *Pharmacogenomics* 2007; 8(6): 577-586.
43. Evans W.E., McLeod H.L. Pharmacogenomics—drug disposition, drug targets, and side effects. *N Engl J Med* 2003; 348: 538-549.
44. Maree A.O., Curtin R.J., Chubb A. et al. Cyclooxygenase-1 haplotype modulates platelet response to aspirin. *J Thromb Haemost* 2005; 3: 2340-2345.
45. Lepantalo A., Mikkelsson J., Resendiz J.C. et al. Polymorphisms of COX-1 and GPV1 associate with the antiplatelet effect of aspirin in coronary artery disease patients. *Thromb Haemost* 2006; 95: 253-259.
46. Gonzalez-Conejero R., Rivera J., Corral J. et al. Biological assessment of aspirin efficacy on healthy individuals: heterogeneous response or aspirin failure? *Stroke* 2005; 36: 276-280.
47. Matsubara Y., Murata M., Maruyama T. et al. Association between diabetic retinopathy and genetic variations in alpha2beta1 integrin, a platelet receptor for collagen. *Blood* 2000; 95: 1560-1564.
48. Leor J., Reicher-Reiss H., Goldbourt U. et al. Aspirin and mortality in patients treated with angiotensin-converting enzyme inhibitors: a cohort study of 11,575 patients with coronary artery disease. *J Am Coll Cardiol* 1999; 33: 1920-1925.
49. Hall D. The aspirin-angiotensin-converting enzyme inhibitor tradeoff: to halve and halve not. *J Am Coll Cardiol* 2000; 35: 1808-1812.
50. Cleland J.G., Bulpitt C.J., Falk R.H. et al. Is aspirin safe for patients with heart failure? *Br Heart J* 1995; 74: 215-219.
51. Strand V. Are COX-2 Inhibitors preferable to non-selective non-steroidal anti-inflammatory drugs in patients with the risk of cardiovascular events taking low-dose aspirin? *Lancet* 2007; 370 (9605): 2138-2151.
52. Singh G., Graham D., Wang H. et al. Concomitant aspirin use reduces the risk of acute myocardial infarction in users of cyclooxygenase-2 selective and some non-selective nonsteroidal anti-inflammatory drugs. *Ann Rheum Dis* 2006; 65: 61.
53. Catella-Lawson F., Reilly M.P., Kapoor S.C. et al. Cyclo-oxygenase inhibitors and the antiplatelet effects of aspirin. *N Engl J Med* 2001; 345: 1809-1817.
54. Rothwell P.M., Wilson M., Elwin C.E. et al. Long-term effect of aspirin on colorectal cancer incidence and mortality: 20-year follow-up of five randomized trials. *Lancet* 2010; 376(9754): 1741-50.
55. Task Force on Myocardial Revascularization of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS); European Association for Percutaneous Cardiovascular Interventions (EAPCI). *Eur J Cardiothorac Surg* 2010; 38 Suppl: S1-S52.

Поступила 26.06.2011

Принята в печать 14.07.2011

NYCOMED



Положа руку на сердце



КАРДИОМАГНИЛ®

Уникальная низкодозовая комбинация
АСК и гидроксида магния для первичной
и вторичной профилактики тромбообразования

- Первая комбинация АСК и гидроксида магния в России
- Антацидный компонент препарата – гидроксид магния устраняет
 - Ульцерогенное действие кислоты на слизистую желудка
- Специальные кардиологические дозировки – 75 мг и 150 мг,
 - Соответствующие международным стандартам



ПЕРИНЕВА®

периндоприл
таблетки 4 мг и 8 мг

КО-ПЕРИНЕВА®

периндоприл и индапамид
таблетки

2 мг/0,625 мг
4 мг/1,25 мг
8 мг/2,5 мг

НОВИНКА

Тандем, которому
вы можете доверять!

Показания, способ применения и дозы: Препараты Перинева и Ко-Перинева рекомендуется принимать внутрь, один раз в сутки, перед приемом пищи, предпочтительно утром. **Артериальная гипертензия:** **Способ применения и дозы препарата Перинева:** начальная доза 4 мг/сут. Доза может быть увеличена до 8 мг/сут. Для пожилых пациентов рекомендуемая начальная доза 2 мг/сут. **Способ применения и дозы препарата Ко-Перинева:** начальная доза – 2 мг/0,625 мг/сут. Доза может быть увеличена до 4 мг/1,25 мг/сут. **Хроническая сердечная недостаточность:** начальная доза Перинева 2 мг/сут. Через 2 недели доза может быть увеличена до 4 мг/сут. **Профилактика повторного инсульта у пациентов с цереброваскулярными заболеваниями в анамнезе:** Перинева от 2 мг/сут в течение первых 2-х недель до введения индапамида. **Стабильная ишемическая болезнь сердца:** начальная доза Перинева – 4 мг/сут. Через 2 недели дозу увеличивают до 8 мг/сут. Лечение пожилых пациентов рекомендовано начинать с 2 мг/сут. У пациентов с заболеваниями почек доза препарата устанавливается

в зависимости от клиренса креатинина. У пациентов с нарушениями функции печени изменений доз не требуется. **Условия отпуска из аптек:** по рецепту. **Форма выпуска препарата Перинева:** Таблетки по 4 и 8 мг в блистерной упаковке по 30 таблеток в картонной пачке. **Форма выпуска препарата Ко-Перинева:** Таблетки по 2 мг периндоприла и 0,625 мг индапамида; 4 мг периндоприла и 1,25 мг индапамида и 8 мг периндоприла и 2,5 мг индапамида в блистерной упаковке по 30 таблеток в картонной пачке.

Информация предназначена для медицинских и фармацевтических работников.
Заказчик размещения рекламы ООО «КРКА ФАРМА»
123022, Москва, ул. 2-ая Звенигородская, д.13, стр. 41, 5 этаж, стр. 43, 6 этаж
Тел.: (495) 739 6600, факс: (495) 739 6601, e-mail: info@krka.ru, www.krka.ru

ПЕРИНДОПРИЛ — ВОЗМОЖНОСТИ АНТИГИПЕРТЕНЗИВНОЙ И НЕФРОПРОТЕКТИВНОЙ ТЕРАПИИ

О.В. Дралова*, М.Л. Максимов

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

Периндоприл — возможности антигипертензивной и нефропротективной терапии

О.В. Дралова*, М.Л. Максимов

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

Проблема коррекции артериального давления (АД) у пациентов с хронической болезнью почек является одной из наиболее актуальных в современной кардиологии и нефрологии. Применение периндоприла уменьшает сердечно-сосудистый риск у пациентов с артериальной гипертензией и нефропатией, обеспечивает адекватный контроль АД и высокий уровень органопротекции.

Ключевые слова: хроническая болезнь почек, артериальная гипертензия, комбинированная терапия, периндоприл, индапамид.

РФК 2011;7(4):501-506

Perindopril: the possibility of antihypertensive and renoprotective therapy

O.V. Dralova*, M.L. Maksimov

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

Blood pressure (BP) control in patients with chronic kidney disease is one of the most pressing problems in modern cardiology and nephrology. Perindopril therapy reduces cardiovascular risk in patients with arterial hypertension and nephropathy, provides adequate BP control and target organs protection.

Key words: chronic kidney disease, hypertension, combination therapy, perindopril, indapamide.

Rational Pharmacother. Card. 2011;7(4):501-506

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

Введение

Почки играют важную роль в развитии и прогрессировании артериальной гипертензии (АГ), в то же время, вклад повышенного артериального давления (АД) в поражение почек составляет до 30% среди всех случаев хронической болезни почек (ХБП). При этом частота АГ у пациентов с ХБП составляет 50–75% и является независимым фактором риска прогрессирования как нефропатии, так и сердечно-сосудистой патологии [1, 2]. В настоящее время до 60% лиц, страдающих тяжелым хроническим заболеванием почек, погибают не от самой почечной недостаточности, а от сердечно-сосудистых событий. Частота и вероятность развития инфаркта миокарда (ИМ), нарушения мозгового кровообращения, хронической сердечной недостаточности (ХСН) у пациентов в любой стадии ХБП выше, чем в популяции. В связи с этим профилактика заболеваний сердечно-сосудистой системы и контроль АД у больных с ХБП становится актуальной проблемой, изучение которой требует участия и кардиологов и нефрологов.

Для пациентов с выраженным нарушением функции почек в международных и российских рекомендациях определены целевые значения АД ($\leq 130/80$ мм рт.ст.), а при наличии протеинурии рекомендован еще

более жесткий контроль значений АД [3]. Чем более выражена протеинурия, тем ниже должно быть АД. По данным многоцентрового исследования, у больных с протеинурией $<0,25$ г/сут системное АД необходимо поддерживать на уровне $\leq 130/85$ мм рт.ст. У больных с протеинурией 0,25–1 г/сут АД должно быть $\leq 130/80$ мм рт.ст., а при более значительной протеинурии $\leq 125/75$ мм рт.ст. [4]. Целесообразность назначения антигипертензивных средств таким пациентам не вызывает никаких сомнений.

Патогенез поражения почек при артериальной гипертензии

АГ приводит к поражению почки двумя основными механизмами: развитием клубочковой ишемии за счет сужения прегломерулярных артерий и перигломерулярного фиброза и увеличением интрагломерулярного давления. Примерно каждый 13-й больной АГ имеет повышение креатинина сыворотки [5]. По данным скрининговых обследований, до 10% больных с мягкой АГ имеют микроальбуминурию (МАУ), являющуюся независимым фактором риска ряда осложнений [6].

Ренин-ангиотензин-альдостероновая система (РААС) рассматривается как основной фактор регуляции АД и регуляции гомеостаза. Основным эффекторным звеном РААС считается ангиотензин II. Ангиотензин II, активируя AT-1 рецепторы, обладает мощным вазоконстрикторным действием. Под воздействием ангиотензина II происходит сокращение гладко-мышечных клеток, усиливается сократимость миокарда, повышается про-

Сведения об авторах:

Дралова Ольга Викторовна — ассистент кафедры клинической фармакологии и пропедевтики внутренних болезней лечебного факультета, Первого МГМУ имени И.М. Сеченова

Максимов Максим Леонидович — к.м.н., доцент той же кафедры

дукция альдостерона, а также экскреция катехоламинов из мозгового вещества надпочечников и из симпатических нервных окончаний. Ангиотензин II также регулирует транспорт натрия с помощью эпителиоцитов кишечника и почек [7-9]. В дополнение к физиологическим функциям локально продуцированный ангиотензин II вызывает воспаление, пролиферацию клеток, митоз, апоптоз, миграцию и дифференцирование клеток, регулирует генную экспрессию биоактивных веществ и активирует множественные внутриклеточные сигнальные пути, многие из которых способствуют повреждению тканей [10,11]. Через AT_2 -рецепторы ангиотензин II вызывает вазодилатацию, антипролиферативный ответ и усиление апоптоза. Однако следует отметить, что большинство из повреждающих эффектов ангиотензина II опосредовано через AT_1 -рецепторы [12,13].

В развитии и прогрессировании поражения почек огромную роль играет гиперактивация именно локальной РААС. Ангиотензин II, стимулируя AT_1 -рецепторы, модулирует тонус приносящей и выносящей артериол клубочка, что способствует поддержанию клубочковой фильтрации в нефроне. Ангиотензин II играет важную роль в пролиферации гладкомышечных клеток сосудов и мезангиальных клеток почечных клубочков, индуцирует синтез гладкомышечными клетками сосудов профиброзирующих факторов роста, таких как тромбоцитарный фактор роста, фактор роста фибробластов, а также активирует трансформирующий фактор роста- β [14]. Индуцируя синтез остеопонтина, ангиотензин II способствует также развитию тубуло-интерстициального фиброза, пролиферации мезангии и фиброзированию клубочков [15,16]. Известно, что ангиотензин II способен вызывать и усиливать протеинурию, что связано с сокращением клубочков и увеличением размеров гломерулярных пор. Ангиотензин II также влияет на белковый обмен в мезангии. Дополнительным повреждающим фактором являются фильтрованные белки, приводящие к увеличению образования интерстициального матрикса. Кроме того, ангиотензин II поддерживает оксидативный стресс, который служит общим патологическим механизмом прогрессирования ХПН [17].

Ангиотензин-превращающий фермент (АПФ) в почках расположен в эндотелии сосудов, в проксимальных и дистальных канальцах. Внутрипочечный АПФ вовлечен в синтез ангиотензина II не только из циркулирующего ангиотензина I, но также из тканевого ангиотензина I.

Кроме того, ангиотензин I в перитубулярных капиллярах непосредственно превращается в ангиотензин II и вызывает сужение афферентных артериол, что приводит к уменьшению в нефроне скорости клубочковой фильтрации и увеличению реабсорбции.

Выявлено, что добавление ангиотензина I приводит

к увеличению концентрации ангиотензина II в почке, в то же время при добавлении ингибиторов АПФ (ИАПФ) данного эффекта не происходит. Введение ИАПФ животным приводит к уменьшению размеров гломерулярных пор и уровня эндосомального ангиотензина II. В совокупности эти данные свидетельствуют, что ИАПФ способствуют снижению уровня ангиотензина II в различных отделах нефрона.

Роль ингибиторов АПФ в нефропротекции

ИАПФ занимают лидирующие позиции в плане нефропротекции у больных АГ и СД, а также при паренхиматозных заболеваниях почек [18]. Согласно the Seventh Report of the Joint National Committee (JNC7), the European Society of Hypertension/European Society of Cardiology (2003 ESH-ESC) и the Japanese Society of Hypertension (JSH2004), ИАПФ рекомендованы для регуляции АД у пациентов с АГ и ХБП.

ИАПФ оказывают благоприятный эффект на почки, так как расширяют преимущественно эфферентные артериолы и меньше влияют на афферентные. Таким образом снижается внутриклубочковое давление, уменьшается протеинурия, увеличивается почечный плазматок с незначительным изменением скорости клубочковой фильтрации. Несмотря на уменьшение сосудистого сопротивления в клубочках, скорость клубочковой фильтрации остается неизменной или увеличивается вместе с фильтрационной фракцией, так как компенсируется увеличением почечного кровотока в связи с уменьшением почечного сосудистого сопротивления [19,20]. Чем больше увеличивается почечный кровоток, тем меньше снижается скорость клубочковой фильтрации [21]. Снижение внутриклубочковой гипертензии как основной механизм нефропротективного эффекта данных препаратов является существенным для всех ренопаренхиматозных заболеваний. Кроме того, в нефропротективном действии ИАПФ нельзя не учитывать и восстановление баланса эндотелиальных вазопрессорных и вазодилатирующих факторов (энотелин-1 и оксид азота) [22]. В результате улучшения почечной гемодинамики возрастает натрийурез, диурез, уменьшается выработка альдостерона, что приводит к замедлению прогрессирования нефропатии [23,24].

Нефропротективные эффекты ИАПФ связывают с их способностью снижать системное и клубочковое давление; подавлять гипертрофические (гиперпластические) процессы в клубочках почек; уменьшать проницаемость клубочковых капилляров для белков; тормозить накопление внеклеточного матрикса в клубочках почек; уменьшать воспалительную реакцию и снижать фибропластическую активность в тубуло-интерстициальной ткани [25].

Результаты контролируемых исследований под-

твердили целесообразность применения ИАПФ не только при АГ, протекающей на фоне сахарного диабета, но и при АГ на фоне нефропатий различного генеза.

Эффективность ИАПФ при нефропатии у больных СД 1 типа показана в ряде исследований. В одном из них продемонстрировано 5 % снижение риска смерти, гемодиализа и трансплантации почки. При этом протективный эффект ИАПФ был независим от уровня АД [26]. Принимая во внимание то, что наиболее ранним клиническим маркером поражения почек, особенно у больных СД, является МАУ, в дальнейшем нефропротекция ингибиторами АПФ была доказана для больных с МАУ [27]. В целом, по данным L. Laffel с соавт., применение ингибиторов АПФ позволяет уменьшить протеинурию у таких пациентов на 18 % в год [28]. Исследование EUCLID, проведенное у 530 больных с СД 1 типа без АГ, показало, что терапия ИАПФ на протяжении 24 мес приводит к выраженному снижению скорости экскреции с мочой альбуминов по сравнению с плацебо.

Проведенные исследования убедительно свидетельствуют о нефропротективном эффекте ИАПФ у больных СД 2 типа. Так, применение эналаприла у данной категории пациентов с нормальным АД и МАУ за 7 лет наблюдения привело к снижению риска последней на 41 % в год и уменьшению креатинина на 3,3 % в год в сравнении с плацебо [29]. Также антипротеинурический эффект ИАПФ был продемонстрирован в исследовании BRILLIANT. У больных СД 2 типа ИАПФ уменьшают не только протеинурию, но и снижают стадию ХПН [30].

ИАПФ в плане нефропротекции эффективны и при АГ без СД. В исследовании GISEN было показано, что в группе, получавшей ИАПФ, в конце периода наблюдения было достоверно больше больных, не нуждавшихся в диализе или трансплантации почки [31]. Эффективность препаратов этой группы при недиабетической нефропатии доказана в исследованиях AIPRI с бенazeприлом и REIN с использованием рамиприла. Мета-анализ рандомизированных клинических испытаний, в которых оценивалось действие этих препаратов при недиабетических нефропатиях, проведенный I. Giatras с соавт., показал, что прием ИАПФ существенно снижает риск развития ХПН. Данная работа подтвердила, что лекарственные препараты этой группы замедляют прогрессирование хронической нефропатии более эффективно, чем другие антигипертензивные средства [32].

ИАПФ в настоящее время являются приоритетной группой антигипертензивных средств у пациентов с метаболическим синдромом, СД. Снижение сердечно-сосудистого риска и нефропротекторный эффект ИАПФ у больных СД связывают с их способностью снижать инсулинорезистентность, уменьшать протеинурию и риск развития новых случаев заболевания [33].

Ряд исследований продемонстрировал преимущество ИАПФ перед диуретиками, β -блокаторами и кальциевыми блокаторами у таких пациентов [34-36].

Таким образом, согласно рекомендациям по ведению пациентов с ХБП и мониторингованию функции почек, пациенты этой группы должны получать ИАПФ (уровень доказательности А) [37].

На сегодня становится очевидным, что ИАПФ с преимущественно почечным путем выведения, такие как эналаприл, периндоприл, оказывают более выраженный антигипертензивный и антипротеинурический эффект. Поэтому ИАПФ с внепочечным путем выведения (моэксиприл, фозиноприл, спираприл), вероятно, имеют свою нишу в первой стадии диабетической нефропатии, когда только формируются предпосылки появления МАУ. Эти препараты также незаменимы при сниженной функции почек (СКФ менее 60-30 мл/мин). Напротив, периндоприл, эналаприл, очевидно, более активны в приостановлении возрастания МАУ [38].

В исследовании EUROPA рассматривалось, что небольшие отличия ингибиторов АПФ друг от друга могут объясняться степенью сродства (липофильности) препаратов, а также различным влиянием на брадикинин [39].

У периндоприла отмечено высокое сродство к тканевому АПФ и, в отличие от нерастворимых в липидах ИАПФ (таких как лизиноприл), периндоприл существенно увеличивает местную продукцию брадикинина тканями. Периндоприл характеризуется самой высокой среди ИАПФ селективностью связывания с брадикинином и существенно снижает апоптоз эндотелиальных клеток. Брадикинин увеличивает экспрессию НО-синтазы, улучшает функцию эндотелия, оказывает антиоксидантное действие, усиливает фибринолиз (за счет высвобождения тканевого активатора плазминогена) и уменьшает ремоделирование сердца и сосудов, противодействуя таким образом эффектам ангиотензина II, реализуемым через АТ-1 рецепторы [40,41]. Опосредованные брадикинином эффекты могут объяснить наблюдавшееся независимое от АД действие периндоприла в исследовании BPLTCC.

В исследовании ADVANCE назначение периндоприла и индапамида при СД 2 типа привело к достоверному снижению ($p \leq 0,001$) появления новых случаев микро- и макроальбуминурии (-31 %), регрессу макроальбуминурии до МАУ и нормоальбуминурии (16 %). В данном исследовании было показано уменьшение риска развития сердечно-сосудистых событий на фоне терапии периндоприлом на 9 %, уменьшение риска смерти от сердечно-сосудистых заболеваний на 18 % [42]. Стоит отметить, что у подгруппы пациентов, имевших ХБП III-V стадии, на фоне активной терапии периндоприлом и индапамидом риск развития сер-

дечно-сосудистых событий уменьшался вдвое больше чем у пациентов, исходно не имевших ХБП [43]. В исследовании PROGRESS выявлена высокая эффективность периндоприла в снижении риска развития сердечно-сосудистых событий на 30% и инсульта на 35% среди пациентов с ХБП, а эффективность лечения была в 1,7 раза выше для пациентов с ХБП по сравнению с пациентами без ХБП [44].

Исследование PERFECT показало благоприятное влияние периндоприла на эндотелиальную регуляцию сосудистого тонуса, по данным ультразвукового исследования [45]. Кроме того, необходимо отметить, что периндоприл отличается выраженным эндотелий-протективным действием и способностью уменьшать апоптоз эндотелиальных клеток по сравнению с другими ИАПФ [46].

Периндоприл обладает наиболее продолжительным антигипертензивным действием, которое обеспечивает гарантированный 24-часовой контроль за уровнем АД и профилактику сердечно-сосудистых событий в наиболее уязвимый утренний период суток. В настоящее время на фармацевтическом рынке появились качественные дженерики оригинального периндоприла. Одним из них является препарат Перинева компании КРКА (Словения).

Результаты крупномасштабных клинических исследований последних лет, в частности таких как ALLHAT, SHER, INVEST, LIFE, ASCOT, HOT, UKPDS и др., убедительно свидетельствуют о том, что для достижения целевого уровня АД большинству пациентов необходимо назначать несколько антигипертензивных препаратов. Комбинированная терапия на сегодняшний день является приоритетным направлением в лечении больных с АГ, что нашло отражение в новых рекомендациях Российского медицинского общества артериальной гипертонии/Всероссийского научного общества кардиологов (РМОАГ/ВНОК) [37].

Диуретики требуются большинству пациентов с ХБП для достижения целевого АД (уровень доказанности А). Больным с СКФ > 30 мл/мин/1,73 м² показано назначение тиазидных диуретиков однократно/сут, при СКФ < 30 мл/мин/1,73 м² — петлевых диуретиков (фуросемида, торасемида) 1-2 раза/сут. Тиазидные диуретики неэффективны при СКФ < 30 мл/мин/1,73 м²; при наличии отеков может быть назначена комбинация тиазидного и петлевого диуретиков.

Влияние монотерапии диуретиками на прогрессирование нефропатии в крупных рандомизированных исследованиях не изучалось. Однако у больных АГ и СД 2 типа с МАУ установлена способность индапамида ретард снижать МАУ сопоставимо с ИАПФ эналаприлом [47]. Исследование ADVANCE показало, что добавление к стандартной терапии фиксированной комбинации ИАПФ периндоприла и индапамида позволяет

предупредить развитие и прогрессирование почечных осложнений у больных СД 2 типа независимо от уровня исходного АД [42].

Согласно российским рекомендациям (РМОАГ/ВНОК, 2010), комбинация ИАПФ или блокатора рецепторов ангиотензина с диуретиком считается одной из наиболее рациональных [37].

Сочетание ИАПФ и диуретиков является одним из наиболее обоснованных и эффективных вариантов комбинированной терапии, обеспечивающей воздействие на два основных патофизиологических механизма АГ — задержку натрия и воды и активацию РААС. Гипокалиемия и стимуляция РААС, наблюдаемые при лечении диуретиками, нивелируются одновременным приемом ИАПФ. Нейтральный или благоприятный эффект ИАПФ на липидный и пуриновый обмен, толерантность к глюкозе и инсулинорезистентность нивелируют негативные метаболические эффекты диуретической терапии. Эффективность таких комбинаций доказана при низко-, нормо- и высокорениновой АГ. У пациентов с различным уровнем ренина частота антигипертензивной эффективности комбинации диуретика и ИАПФ достигает 80% и выше. Кардио-, ангио-, нефропротективные свойства различных ИАПФ в сочетании с гидрохлортиазидом или индапамидом доказаны в многочисленных клинических исследованиях [48,49].

Клиническая эффективность, органопротективные свойства и влияние на сердечно-сосудистый риск комбинации периндоприла с индапамидом не вызывают сомнений и подтверждены результатами клинических исследований, в частности таких как PREMIER, PROGRESS, OPTIMAX, REASON [50-52].

Большое клиническое исследование периндоприла компании КРКА было проведено в Словении. В него были включены 2 664 пациента с АГ, средний возраст которых составил 61,5 лет. Среднесуточная доза препарата составила 4,77 мг. На фоне 3-месячной терапии было отмечено достоверное снижение уровня систолического и диастолического АД на 25,8 и 12,0 мм рт.ст., соответственно [53]. Обращает на себя внимание также крайне низкий процент пациентов, у которых развился кашель на фоне приема периндоприла компании КРКА (2,6%), что делает данный препарат возможным «резервным» ингибитором АПФ в случае развития сухого кашля на прием других представителей класса.

Для достижения полного контроля уровня АД и обеспечения нефропротекции целесообразно использовать комбинацию периндоприла с индапамидом (Ко-Перинева) КРКА (Словения). Комбинированный препарат сохраняет все положительные эффекты ИАПФ периндоприла, которые дополняются действием индапамида. Данная комбинация характеризуется потенцированным синергизмом действия, обеспечивая

высокую частоту достижения целевого уровня АД. Важными достоинствами комбинации периндоприла и индапамида являются метаболическая нейтральность, минимизация побочных эффектов компонентов и органопротекция.

Ко-Перинева, кроме того, обеспечивает высокий комплаенс в связи наличием трёх разнородных форм выпуска: периндоприл 2 мг+индапамид 0,625 мг; периндоприл 4 мг+индапамид 1,25 мг или периндоприл 8 мг+индапамид 2,5 мг — повышающих регулярность приёма препарата. Отличительными чертами данного препарата являются высокая клиническая эффективность вне зависимости от пола, возраста пациента, этиологии АГ и безопасность для пациентов, подтвержденная в собственных клинических исследованиях [54].

При почечной недостаточности доза периндоприла устанавливается в зависимости от степени нарушения

функции почек. Контроль состояния пациента обычно включает регулярное определение концентрации калия и креатинина в сыворотке крови.

Заключение

ИАПФ периндоприл — эффективный современный препарат, который позволяет не только достичь целевого уровня артериального давления у пациентов с АГ, но также имеет вазо- и нефропротективные эффекты. Для обеспечения оптимального органопротективного эффекта периндоприл может с успехом применяться как в монотерапии, так и в комбинации, в том числе с индапамидом. При назначении комбинированной терапии предпочтение следует отдавать фиксированной комбинации. Соединяя в себе хорошую переносимость и простоту использования, периндоприл может быть рекомендован для терапии пациентов с АГ в том числе в сочетании с ХБП.

Литература

1. Kobalava Zh.D., Efremovtseva M.A. Combination antihypertensive therapy in patients with hypertension and chronic nephropathy. *Serdtshe* 2005; 3: 138–140. Russian (Кобалава Ж.Д., Ефремовцева М.А. Комбинированная антигипертензивная терапия у пациентов с АГ и хронической нефропатией. *Сердце* 2005;3:138–140).
2. Tereshchenko S.N., Demidova I.V. Renal function in chronic heart failure in patients with elderly. *Serdtshe* 2002; 5: 251–258. Russian (Терещенко С.Н., Демидова И.В. Почечная функция при хронической сердечной недостаточности у больных пожилого и старческого возраста. *Сердце* 2002;5: 251–258).
3. K/DOQ1 clinical practice guidelines on hypertension and antihypertensive agents in chronic kidney disease. *Am J Kidney Dis.* 2004; 43(5Suppl 1): S1–290.
4. Peterson J.C., Adler S., Burkart J. et al. Blood pressure control, proteinuria, and the progression of renal disease. *Ann Intern Med* 1995;123: 754–62.
5. Penegrer T.V., Klag M.J., Feldman H.I. et al. Projections of hypertension-related renal disease in middle-aged residents of the United States. *JAMA* 1993;269: 1272–7.
6. Martinez M., Moreno A., Aguirre A. et al. Frequency and determinants of microalbuminuria in mild hypertension: a primary-care-based study. *J Hypertension* 2001;19:319–26.
7. Kobori H., Nangaku M., Navar G. et al. The Intrarenal Renin-Angiotensin System: From Physiology to the Pathobiology of Hypertension and Kidney Disease. *Pharmacol Rev.* 2007;59(3):251–287.
8. Navar L.G., Inscho E.W., Majid S.A. et al. Paracrine regulation of the renal microcirculation. *Physiol Rev.* 1996. - 76:425–536.
9. Paul M., Mehr A.P., Kreutz R. Physiology of local renin-angiotensin systems. *Physiol Rev.* 2006. - 86:747–803.
10. Timmermans P.B., Wong P.C., Chiu A.T. et al. Angiotensin II receptors and angiotensin II receptor antagonists. *Pharmacol Rev.* 1993. - 45:205–251.
11. Navar L.G., Harrison-Bernard L.M., Imig J.D. et al. Renal responses to AT1 receptor blockade. *Am J Hypertens.* 2000; 13:455–545.
12. Zhuo J., Moeller I., Jenkins T. et al. Mapping tissue angiotensin-converting enzyme and angiotensin AT1, AT2 and AT4 receptors. *J Hypertens* 1998;16: 2027–37.
13. Matsusaka T., Ichikawa I. Biological functions of angiotensin and its receptors. *Annu Rev Physiol* 1997;59: 395–412.
14. Wolf G. Angiotensin II: a pivotal factor in the progression of renal disease. *Nephrol Dial Transplant* 1999; 14; Suppl 1: 42–44.
15. Tomilina N.A., Bagdasaryan A.R. The mechanisms and pharmacological inhibition of nephrosclerosis intrarenal renin-angiotensin system as the basis renoprotective strategies for chronic diseases of native kidneys and renal transplant. *Nefrologiya i dializ* 2004; 3 (6): 226–234. Russian (Томилина Н.А., Багдасарян А.Р. Механизмы нефросклероза и фармакологическая ингибция внутри почечной ренин-ангиотензиновой системы как основа нефропротективной стратегии при хронических заболеваниях нативных почек и почечного трансплантата. *Нефрология и диализ* 2004; 3 (6): 226–234).
16. Shestakova M.V. The modern possibilities of the renoprotection at hypertension and diabetes. *Serdtshe* 2004; 1: 23–25. Russian (Шестакова М.В. Современные возможности нефропротекции при артериальной гипертензии и сахарным диабетом. *Сердце* 2004; 1: 23–25).
17. Nikolaev A.N. Progression of renal failure: Participation of the ATI-receptor. *Russkiy meditsinskiy zhurnal* 2001; 24: 1136–1137. Russian (Николаев А.Н. Прогрессирование почечной недостаточности: Участие ATI-рецептора. *Русский медицинский журнал* 2001; 24: 1136–1137).
18. Hall A.S. Ace inhibition and target organ protection 1998; Hoechst Marion Roussel. Chapter 7.
19. Nishijima K., Igari T., Nanda S., Ishii M. Long-term effects of delapril on renal function and urinary excretion of kallikrein, prostaglandin E2, and thromboxan B2 in hypertensive patients. *Am J Hypertens* 1991; 4: 52S–3S.
20. Matsuda H., Hayashi K., Wakino S. et al. Role of endothelium-derived hyperpolarizing factor in ACE inhibitor-induced renal vasodilation in vivo. *Hypertension.* 2004;43(3):603–609.
21. Storzakov G.I., Tomilina N.A., Shilo V.Yu. et al. The congestive heart failure in patients with the chronic renal failure. *Serdechnaya nedostatochnost'* 2005; 3: 100–104. Russian (Сторжаков Г.И., Томилина Н.А., Шило В.Ю. и др. Сердечная недостаточность у больных с хронической почечной недостаточностью. *Сердечная недостаточность* 2005; 3: 100–104).
22. Dedov I.I., Shestakova M.N. The diabetic nephropathy. Moscow: Universum Publishing; 2000. Russian (Дедов И.И., Шестакова М.Н. Диабетическая нефропатия. М.: Универсум Паблшинг, 2000).

23. Levey A.S., Coresh J., Balk E. et al. National Kidney Foundation practice guidelines for chronic kidney disease: evaluation, classification, and stratification. *Ann Intern Med.* 2003; 139: 137–147.
24. Konradi A.O. Rational choice of an ACE inhibitor, from the standpoint of the renoprotection. *Arterial'naya gipertenziya* 2004; 10:177–180. Russian (Конради А.О. Рациональный выбор ингибитора АПФ с позиций нефропротекции. *Артериальная гипертензия* 2004; 10:177–180).
25. Podzolkov V.I. Antihypertensive therapy and the concept of the renoprotection. *Serdtshe* 2003; 3: 128–131. Russian (Подзolkov В.И. Антигипертензивная терапия и концепция нефропротекции. *Сердце* 2003; 3: 128–131).
26. Lewis E.J., Hunsicker L.G., Bain R.P. et al. The effect of ACE inhibition on diabetic nephropathy. *N Eng J Med* 1993; 329:1456–62.
27. Viberti G.C., Mogenson C.E., Groop L.C. et al. Effects of captopril on progression of clinical proteinuria in patients with insulin-dependent diabetes mellitus. *JAMA* 1994; 271: 275–9.
28. Laffel L.M.B., McGill B., Gans D.G. et al. The beneficial effect of ACE with captopril on diabetic nephropathy in patients with type 1 diabetes mellitus. *Am J Med* 1995; 99:497–504.
29. Ravid M., Lang R., Rachmani R. et al. Long-term renoprotective effect of ACE inhibition in non-insulin-dependent diabetes mellitus. *Arch Intern Med* 1996; 156:286–289.
30. Lebovitz H.E., Weigmann T.B., Cnaan A. et al. Renal protective effects of enalapril in hypertensive NISSM: role of baseline albuminuria. *Kidney Int* 45: S1 50–S1 55.
31. Ostroumova O.D., Golovina O.V., Rolik N.L. The organoprotective effect of antihypertensive drugs: Does it matter in clinical practice? *Consilium medicum* 2004; 6: 344–349. Russian (Остроумова О.Д., Головина О.В., Ролик Н.Л. Органопротективный эффект антигипертензивных препаратов: имеет ли это значение для клинической практики? *Consilium medicum* 2004; 6: 344–349).
32. Giatras I., Lau J., Levey A.S. Effect of angiotensin-converting enzyme inhibitors on the progression of nondiabetic renal disease: a meta-analysis of randomized trials. *Ann Intern Med* 1997; 127:337–45.
33. Konradi A.O. The combination antihypertensive therapy in patients with diabetes. *Serdtshe* 2005; 3:128–131. Russian (Конради А.О. Комбинированная антигипертензивная терапия у больных с сахарным диабетом. *Сердце* 2005; 3:128–131).
34. Ruilope L.M., Alcazar J.M., Hernandez E. et al. Long-term influence of antihypertensive therapy on microalbuminuria in essential hypertension. *Kidney Int* 1994; 45: 171–3.
35. Cansevoort R.T., Sluiter W.L., Hemmelder M.G. et al. Antiproteiuretic effect of blood pressure lowering agents: a meta-analysis of clinical trials. *Nephrol Dial Transplant* 1995; 10: 1963–74.
36. Baguet J.P., Robitail S., Boyer L. et al. A meta-analytical approach to the efficacy of antihypertensive drugs in reducing blood pressure. *Am J Cardiovasc Drugs* 2005; 5 (2): 131–40.
37. National guidelines for diagnosis and treatment of hypertension. The Experts Committee of RMAH and RSSC. *Kardiovaskulyarnaya terapiya i profilaktika* 2008; 7(6) suppl 2:1–32. Russian (Национальные рекомендации по диагностике и лечению артериальной гипертензии. Комитет экспертов РМОАГ и ВНОК. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика* 2008; 7(6) приложение 2:1–32).
38. Ivanov D.D. Microalbuminuria: a look of nephrologist. *Zdorov'e Ukrainy* 2008; 21/1: 18–19. Russian (Иванов Д.Д. Микроальбуминурия: взгляд нефролога. *Здоровье Украины* 2008; 21/1:18–19).
39. Remme W.J., Deckers J.W., Fox K.M. et al. EUROPA Investigators. Secondary prevention of coronary disease with ACE inhibition-does blood pressure reduction with perindopril explain the benefits in EUROPA? *Cardiovasc Drugs Ther* 2008; 23:161–170.
40. Ceconi C., Francolini G., Olivares A. et al. Angiotensin-converting enzyme (ACE) inhibitors have different selectivity for bradykinin binding sites of human somatic ACE. *Eur J Pharmacol* 2007; 577:1–6.
41. Ceconi C., Francolini G., Bastianon D. et al. Differences in the effect of angiotensin-converting enzyme inhibitors on the rate of endothelial cell apoptosis in vivo and in vivo studies. *Cardiovasc Drugs Ther* 2007; 21:423–429.
42. Marre M., Fernandez M., Garcia-Puig J., et al., Value of natrilix SR hypertensive type 2 diabetic patients with microalbuminuria. *J. Hypertens.* 2002; 20 (4): 338.
43. Heerspink H.J., Ninomiya T., Perkovic V. et al. Effects of a fixed combination of perindopril and indapamide in patients with type 2 diabetes and chronic kidney disease. *Eur Heart J.* 2010; 31 (23):2888–96.
44. Perkovic V., Ninomiya T., Arima H. et al. Chronic kidney disease, cardiovascular events, and the effects of perindopril-based blood pressure lowering: data from the PROGRESS study. *J Am Soc Nephrol.* 2007; 18 (10):2766–72.
45. Bots M.L., Remme W.J., Lüscher T.F. et al. ACE Inhibition and Endothelial Function: Main Findings of PERFECT, a Sub-Study of the EUROPA Trial. *Cardiovasc Drugs Ther.* 2007 ; 21 (4): 269–279.
46. Ceconi C., Francolini G., Bastianon D. et al. Differences in the effect of angiotensin-converting enzyme inhibitors on the rate of endothelial cell apoptosis: in vitro and in vivo studies. *Cardiovasc Drugs Ther.* 2007; 21 (6):423–429.
47. ADVANCE Collaborative Group. Rationale and design of the ADVANCE Study: a Randomized trial of blood pressure lowering and intensive glucose control in high risk individuals with type 2 Diabetes mellitus. *J. Hypertens.* 2001; 19,4: S21–S28.
48. Danhof B., Gosse P. on behalf of the PICXEL investigators. Perindopril/indapamide combination more effective than enalapril in reducing blood pressure and left ventricular mass: the PICXEL study. *J Hypertens* 2005; 11: 2063–70.
49. Mourad J.J., Le Jeune S. Evaluation of high dose of perindopril/indapamide combination in reducing blood pressure and improving end-organ protection in hypertensive patients. *Current medical research and opinion* 2009; 25: 2271–80.
50. Mogensen C.E. et al. Effect of a low dose Perindopril/indapamide on albuminuria in diabetes. *Preterax in albuminuria regression: PREMIER.* *Hypertension* 2003; 41: 1063–71.
51. PROGRESS collaborative group. Randomized trial of perindopril based blood pressure lowering regimen among 6105 individuals with previous stroke or transient ischemic attack. *Lancet* 2001; 358:1033–41.
52. Mourad J.J., Vaisse B., Lopez-Sublet M. et al. What rates of blood pressure normalisation can be expected from a first-line combination therapy in the real life? The OPTIMAX study. *Eur Heart J* 2006; 27(suppl): 298. Abstract 1792.
53. Jarh D.M., Barbič-Žagar B., Grošelj M. Perindopril — a landmark in hypertension and cardiovascular disease management. *Kardio list* 2011; 6(3–4):56–59.
54. Final report. Postmarketing surveillance study of efficacy and safety of perindopril (Prenessa®) in the treatment of mild to moderate arterial hypertension. Data on file. Krka d. d., Novo mesto, Slovenia, 2007.

Поступила 12.08.2011

Принята в печать 19.08.2011

СОГЛАСОВАННОЕ МНЕНИЕ ЭКСПЕРТОВ О РОЛИ ЭТИЛОВЫХ ЭФИРОВ ω -3 ПОЛИНЕНАСЫЩЕННЫХ ЖИРНЫХ КИСЛОТ 90% ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ И ПРОФИЛАКТИКИ ХРОНИЧЕСКОЙ СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ (ЗАКЛЮЧЕНИЕ СОВЕЩАНИЯ ЭКСПЕРТОВ, ИЮНЬ 2011 ГОДА)

Коллектив экспертов: Ю.Н. Беленков, В.Ю. Мареев, Г.П. Арутюнов, Е.В. Шляхто, Н.А. Козиолова, Ф.Т. Агеев, Б.А. Татарский, Ю.М. Лопатин, И.В. Фомин, А.А. Кастанаян, А.В. Ардашев, С.Р. Гиляревский, С.В. Моисеев, В.Л. Дошчичин, Р.М. Линчак

Expert consensus on ethyl ether of ω -3 polyunsaturated fatty acids 90% for therapy and prevention of chronic heart failure
(Executive summary of expert council, June 2011)

Expert council members: Y.N. Belenkov, V.Y. Mareev, G.P. Arutyunov, E.V. Shlyakhto, N.A. Koziołova, F.T. Ageev, B.A. Tatarsky, Y.M. Lopatin, I.V. Fomin, A.A. Kastanyan, A.V. Ardashev, S.R. Gilyarevskiy, S.V. Moiseev, V.L. Doshchitsin, R.M. Linchak
Rational Pharmacother. Card. 2011;7(4):507-509

Несмотря на увеличение выживаемости больных сердечной недостаточностью на фоне широкого применения блокаторов нейрогуморальных систем, прогноз при этом состоянии остается серьезным. Например, в России ежегодная смертность больных сердечной недостаточностью I-IV функционального класса (ФК) составляет в среднем 12%, а трехлетняя — 36%. Смертность больных сердечной недостаточностью была высокой даже в контролируемых клинических исследованиях у пациентов, находившихся под тщательным наблюдением и получавших оптимальную терапию.

Наиболее тяжелый прогноз имеют пациенты с IV ФК, причем эффективность даже патогенетически обоснованной терапии у них снижается. В связи с этим ключевое значение имеет профилактика прогрессирования нарушений кровообращения у больных легкой и средне-тяжелой сердечной недостаточностью. Основными причинами сердечной недостаточности в клинической практике являются ишемическая болезнь сердца (ИБС) и артериальная гипертензия (АГ). Развитие сердечной недостаточности приводит к кардинальному изменению структуры смертности таких пациентов. Чаще всего они умирают от прогрессирующей сердечной недостаточности и аритмий, а не от острых сердечно-сосудистых событий, обусловленных атеротромбозом сосудов [инфаркта миокарда (ИМ) или инсульта] (рис. 1).

Соответственно, снижается и эффективность традиционных препаратов, которые применяют для профилактики сердечно-сосудистой смерти, прежде всего аспирин. Дополнительные проблемы создает потенциально негативное взаимодействие аспирина с ингибиторами АПФ. Хотя статины с успехом используют для вторичной профилактики у больных ИБС, их эффективность в профилактике неблагоприятных исходов у больных сердечной недостаточностью, в том числе ишемической

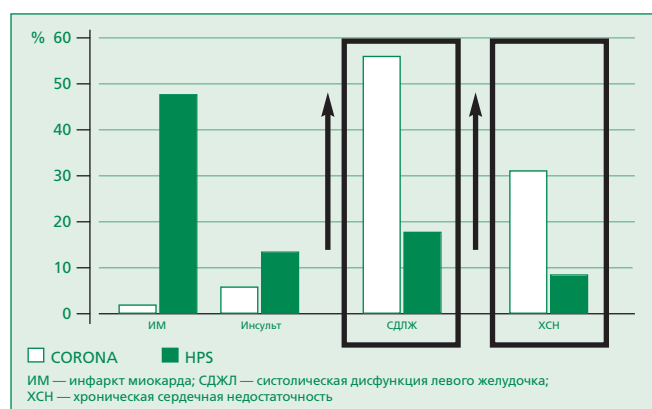


Рисунок 1. Структура смертности пациентов с сердечной недостаточностью

этиологии, не была подтверждена в исследованиях CORONA и GISSI-HF. Между тем, около 70% пациентов после ИМ имеют недостаточность кровообращения.

Возможности лечения аритмий и профилактики внезапной смерти у больных сердечной недостаточностью ограничены, так как многие антиаритмические препараты оказывают неблагоприятное влияние на функцию сердца и вызывают проаритмогенный эффект, риск которого при наличии поражения миокарда резко увеличивается. Применение амиодарона, который считается относительно безопасным препаратом для пациентов с сердечной недостаточностью, не привело к увеличению выживаемости таких больных в контролируемых клинических исследованиях. Более того, в исследовании SCD-HeFT амиодарон достоверно увеличивал риск смерти у пациентов III ФК. В исследовании ANDROMEDA новый антиаритмик III класса дронедарон увеличивал смертность у пациентов II-IV ФК, в связи с чем исследование было закончено досрочно.

Блокаторы нейрогуморальных систем замедляют ре-

моделирование левого желудочка и прогрессирование его систолической дисфункции, поэтому комбинация блокаторов ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС) и бета-адреноблокаторов, а в ряде случаев и антагонистов альдостерона считается «золотым стандартом лечения ХСН», но и в этом случае риск внезапной смерти остается высоким. Попытки усиления нейрорегуляторной блокады путем присоединения блокатора AT1-рецепторов валсартана в исследовании Val-HeFT не сопровождалось дополнительным улучшением прогноза у больных сердечной недостаточностью. Кроме того, при подобной терапии нарастает риск гипотензии (особенно в ночные часы) и реактивной реактивации нейрорегуляторных систем.

Приведенные данные обосновывают необходимость продолжения разработки препаратов для лечения хронической сердечной недостаточности (ХСН). Особый интерес вызывают лекарственные средства, которые по механизму действия принципиально отличаются от блокаторов нейрорегуляторных систем и дают разнонаправленные эффекты.

Результаты популяционных, экспериментальных и клинических исследований свидетельствуют об эффективности n-3 полиненасыщенных жирных кислот (ПНЖК) в лечении и профилактике сердечно-сосудистых заболеваний. В исследовании GISSI Prevenzione применение рецептурного препарата n-3 ПНЖК (Омакор) в дозе 1 г после инфаркта миокарда привело к достоверному снижению риска внезапной сердечной смерти (на 45%). Этот эффект нарастал параллельно снижению ФВЛЖ и был максимальным у больных с систолической дисфункцией миокарда (снижение риска внезапной смерти на 58%). В проспективном исследовании JACC у 57 972 больных, которых наблюдали в течение до 12,7 лет, выявлена обратная корреляция между потреблением n-3 ПНЖК и риском смерти от сердечной недостаточности (снижение относительного риска на 42%). Это явилось предпосылками к проведению проспективного рандомизированного исследования по применению эфиров n-3 ПНЖК у больных с ХСН, уже получающих оптимальную терапию нейрорегуляторными модуляторами, диуретиками и, при необходимости, сердечными гликозидами.

В исследование GISSI-HF были включены около 7 000 пациентов с сердечной недостаточностью II-IV ФК. Применение Омакора в дозе 1 г/сут в течение в среднем 3,9 лет вызывало достоверное снижение риска смерти от любых причин на 9% по сравнению с плацебо (на 14% у пациентов, выполнявших протокол исследования и оставшихся на рекомендованной терапии). При этом количество госпитализаций по причине желудочковых нарушений ритма в группе Омакора уменьшилось на 28%.

За последний год появился ряд исследований, открывающих возможные механизмы положительного

действия при ХСН. Помимо антиаритмического и антифибрилляторного потенциала этиловые эфиры ПНЖК способны улучшать внутрисердечную гемодинамику и снижать миокардиальный стресс, с чем во многом связан риск внезапной смерти. Уже при субанализе GISSI-HF эхокардиографии в динамике (n=608) в основной группе было обнаружено достоверное увеличение фракции выброса левого желудочка (ФВЛЖ) по сравнению с плацебо. Фракция выброса левого желудочка увеличилась при приеме этиловых эфиров ω-3 полиненасыщенных жирных кислот 90% на 8,1% через 1 год, на 11,1% через 2 года и на 11,5% через 3 года. Эффективность Омакора у пациентов с сердечной недостаточностью II ФК была несколько более выраженной, чем у больных с более тяжелым нарушением кровообращения.

В специальном двойном слепом гемодинамическом исследовании 133 больных неишемической дилатационной кардиомиопатией и стабильной сердечной недостаточностью I-II ФК использовался Омакор в дозе 2 г/сут. Все пациенты получали стандартную терапию блокаторами ренин-ангиотензиновой системы и бета-адреноблокаторами. У 40% пациентов был имплантирован кардиовертер-дефибриллятор, а в трети случаев проводилась кардиоресинхронизационная терапия. При лечении Омакором в течение 12 мес ФВЛЖ достоверно увеличилась на 10,4%, в то время как в контрольной группе она снизилась на 5,0% (рис. 2).

Более того, применение Омакора привело к достоверному увеличению толерантности к физической нагрузке и уменьшению симптомов сердечной недостаточности. Функциональный класс по NYHA у 26,9% пациентов основной группы улучшился, а у 28,8% пациентов контрольной группы, наоборот, ухудшился (рис. 3).

При лечении Омакором достоверно снизилась частота госпитализаций по поводу сердечной недостаточности (6% и 30% в двух группах, соответственно; $p=0,0002$).

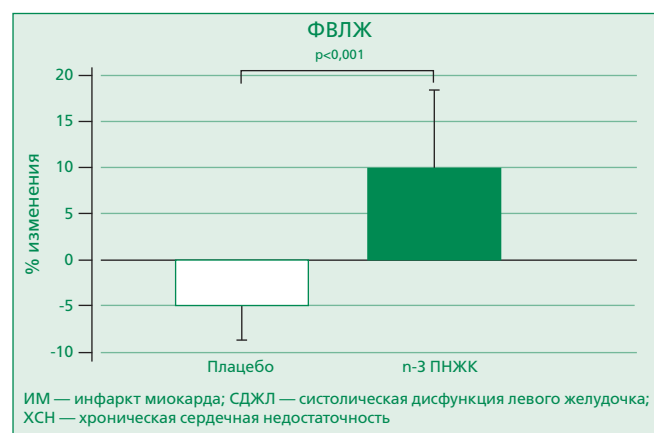


Рисунок 2. Динамика ФВЛЖ у больных неишемической дилатационной кардиомиопатией и стабильной сердечной недостаточностью I-II ФК при лечении Омакором 2 г/сут на фоне стандартной терапии в течение 12 мес

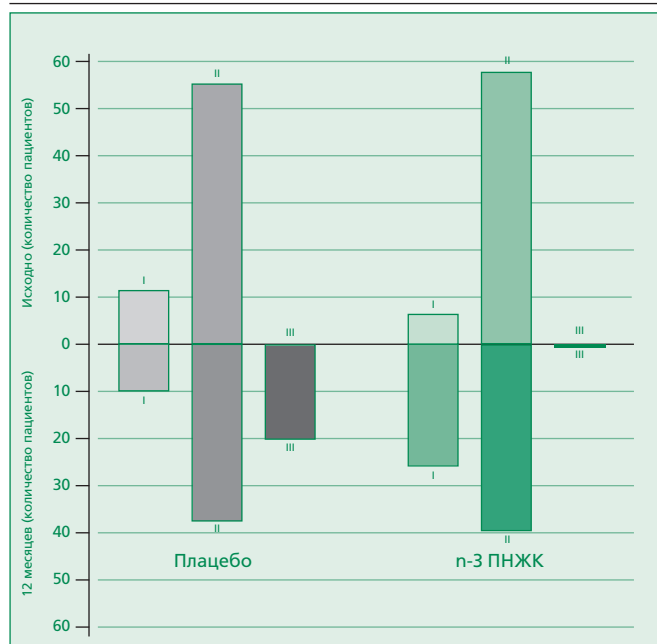


Рисунок 3. Изменение функционального класса по NYHA

На основании результатов исследования GISSI-HF в российских рекомендациях по лечению сердечной недостаточности Омакор был отнесен к основным препаратам наряду с блокаторами нейрогуморальных систем, диуретиками и сердечными гликозидами. Соответственно, n-3 ПНЖК было рекомендовано назначать всем пациентам с хронической сердечной недостаточностью и сниженной (менее 40%) ФВЛЖ. Результаты исследований гемодинамики свидетельствуют о том, что длительное применение n-3 ПНЖК может быть наиболее обоснованно и на более ранних этапах развития болезни. В этом случае своевременная коррекция систолической и диастолической функции левого желудочка, снижение миокардиального стресса и противодействие аритмиям (блокада активности рецепторов растяжения) сопровождается улучшением функционального состояния больных и снижением частоты госпитализаций по поводу сердечно-сосудистых заболеваний и сердечной недостаточности.

При обсуждении результатов GISSI-HF следует отметить, что всего 56 пациентов с ХСН II-IV ФК и сниженной ФВЛЖ необходимо пролечить Оматором, чтобы спасти одну жизнь. Причем продемонстрированные преимущества получены у пациентов, которые принимали самую современную терапию. Что для нас значит цифра 56? Это примерно столько же, как при использовании ингибиторов АПФ после перенесенного ИМ! Так как абсолютный риск смерти у больных ХСН чрезвычайно высок, то применение Оматора у данных больных спасет больше жизней, чем применение ингибиторов АПФ или статинов у пациентов с ИБС без ХСН, так как при ИБС абсолютный риск смерти ниже.

Возвращаясь к исследованию GISSI-HF, следует рассмотреть, за счет чего достигалось снижение общей

Таблица 1. Конечные точки в исследовании GISSI-HF

GISSI-HF	Омакор (n=3494) n (%)	Плацебо (n=3481) n (%)
Общая смертность	955 (27,3)	1014 (29,1)
Смерть в связи с ухудшением ХСН	319 (9,1)	332 (9,5)
Смерть по причине аритмий	274 (7,8)	304 (8,7)
Инсульт	50 (1,4)	44 (1,3)
ОИМ	20 (0,6)	25 (0,7)
Онкология	107 (3,1)	112 (3,2)
Другие кардиоваскулярные причины	49 (1,4)	60 (1,7)
Другие некардиоваскулярные причины	97 (2,8)	102 (2,9)
Неизвестно	39 (1,1)	35 (1,0)

смертности (табл. 1):

1. за счет уменьшения смертей, связанных с нарушениями ритма;
2. за счет уменьшения смертей, связанных с ухудшением течения ХСН.

Таким образом, в контексте рассмотрения эффективности этиловых эфиров ПНЖК 90% у пациентов при ХСН считаем наиболее важными следующие механизмы: блокирование запуска аритмий, опасных для прогноза, влияние препарата на сократительную функцию кардиомиоцитов. Снижение ремоделирования сердца и противодействия увеличению миокардиального стресса. А ведь именно желудочковые аритмии и прогрессирование ХСН являются основными причинами смертности пациентов при ХСН.

Заключение

Этиловые эфиры ПНЖК доказали влияние на самую достоверную и твердую конечную точку — общую смертность. Помимо воздействия на прогноз показано влияние Оматора на выраженность симптоматики. В последний год появились новые данные, продемонстрировавшие влияние этиловых эфиров ПНЖК на сократительную функцию миокарда и ремоделирование сердца. Таким образом, действие Оматора разнонаправленно: с одной стороны — профилактика фатальных аритмий, с другой стороны — улучшение сократительной функции миокарда. Следует особо отметить, что данные преимущества получены на фоне переносимости препарата, сравнимой с плацебо. Эффективность этиловых эфиров ПНЖК выражена на всех стадиях ХСН.

Позиция этиловых эфиров ПНЖК среди основных препаратов наряду с блокаторами нейрогуморальных систем, диуретиками и сердечными гликозидами обоснованна. Соответственно, этиловые эфиры ПНЖК рекомендованы к применению у всех пациентов с ХСН и сниженной ФВЛЖ.

Поступила 24.08.2011
Принята в печать 24.08.2011

МЕРЫ ПОМОЩИ В ОТКАЗЕ ОТ КУРЕНИЯ В ЗАРУБЕЖНЫХ КЛИНИЧЕСКИХ РЕКОМЕНДАЦИЯХ ПО ЛЕЧЕНИЮ И ПРОФИЛАКТИКЕ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ

М.С. Бережнова*

Санкт-Петербургская Государственная Химико-Фармацевтическая Академия.
197022, Санкт-Петербург, ул. Профессора Попова, 14

Меры помощи в отказе от курения в зарубежных клинических рекомендациях по лечению и профилактике сердечно-сосудистых заболеваний

М.С. Бережнова*

Санкт-Петербургская Государственная Химико-Фармацевтическая Академия. 197022, Санкт-Петербург, ул. Профессора Попова, 14

Представлен обзор зарубежных рекомендаций, включающих меры помощи в отказе от курения. Особое внимание уделено рекомендациям по лечению и профилактике сердечно-сосудистых заболеваний. Имеется много методов по отказу от курения, включая современные медикаментозные средства, и их выполнение целесообразно на всех этапах оказания медицинской помощи кардиологическим пациентам.

Ключевые слова: отказ от курения, клинические рекомендации, сердечно-сосудистые заболевания.

РФК 2011;7(4): 510-515

Methods of assistance for smoking cessation in international clinical recommendations for treatment and prevention of cardiovascular disease

M.S. Berezhnova*

St. Petersburg State Chemical and Pharmaceutical Academy. Professora Popova ul. 14, St.-Petersburg, 197022 Russia

A review of international recommendations, including methods to assist in smoking cessation is presented. Particular attention is paid to the recommendations for treatment and prevention of cardiovascular disease. There are a lot of approaches to drop smoking including innovative pharmacotherapy. Implementation of these approaches is rational at all steps of health care for cardiovascular patients.

Key words: smoking cessation, clinical guidelines, cardiovascular diseases.

Rational Pharmacother. Card. 2011;7(4):510-515

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author): mentha@inbox.ru

Введение

Сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ) продолжают занимать первое место среди причин смерти в индустриально развитых странах. По данным Всемирной Организации Здравоохранения (ВОЗ), от ССЗ ежегодно умирают 17 млн человек, что составляет не менее 1/3 всех смертей [1]. Наиболее значимыми формами сердечно-сосудистой патологии с позиций заболеваемости и смертности являются ишемическая болезнь сердца (ИБС) и инсульт, так как именно с ними связано более чем 70% всех смертей сердечно-сосудистого генеза. К 2020 г. ИБС и инсульт станут ведущей причиной смерти и инвалидности во всем мире, причем число смертей от ИБС достигнет 20 млн, а к 2030 г. — 24 млн [2-4].

В структуре смертности и инвалидизации населения Российской Федерации (РФ) ССЗ по-прежнему остаются одними из наиболее распространенных и занимают первое место. Смертность от ССЗ стабильно составляет 57%, причем почти 20% из этого числа умирают в трудоспособном возрасте. По данным ВОЗ, за период 2005-2015 гг. потеря ВВП в РФ из-за прежде-

временных смертей от сосудистых причин может составить около 8 трлн руб [2,4]. Несмотря на ряд принятых государством мер как по контролю артериальной гипертензии (АГ), так и по внедрению высокотехнологичной помощи при ИБС и больших финансовых вложений, ситуация по сердечно-сосудистой патологии остается достаточно напряженной [5,6].

До 75% случаев смерти у пациентов с ИБС обусловлено влиянием нескольких модифицируемых факторов риска, таких как АГ, гиперхолестеринемия, курение или их комбинации [7]. Курение широко распространено среди больных с сердечно-сосудистой патологией. В российском многоцентровом исследовании ОСКАР было показано, что курят 54,5% мужчин и 8,8% женщин с высоким риском преждевременной сердечно-сосудистой смерти [8]. Несмотря на высокий риск смерти, через 1 год после перенесенного инфаркта миокарда (ИМ) к пагубной привычке курения возвращаются до 80% больных. Не менее 25% пациентов с АГ также не отказываются от курения [9]. По данным Глобального опроса взрослого населения о потреблении табака, проведенного в 2009 г. ВОЗ в России, менее трети курильщиков (31,8%), побывавших на приеме у медицинского работника в течение последних 12 мес до опроса, сообщили о том, что медицинский работник посоветовал им бросить курить [10].

Сведения об авторе:

Бережнова Мария Сергеевна — младший научный сотрудник СПХФА

Вместе с тем, исследования, проведенные в США в период с 1980 по 2000 гг., продемонстрировали двукратное снижение смертности от ИБС, обусловленное на 24,2% уменьшением в популяции среднего уровня общего холестерина (ХС) в крови в результате немедикаментозного воздействия и на 11,2% успешной борьбой с курением, а выполнение аортокоронарного шунтирования и стентирования венечных сосудов сердца снизило смертность всего лишь на 8% [11].

В мире имеются достаточно убедительные примеры снижения распространённости курения. Так, в США в настоящее время курит 20,8% взрослых, а в 60-х годах XX века их было 44%, т.е. распространённость курения сократилась более чем в 2 раза. В 1965 г. число курильщиков в 3 раза превышало число прекративших курить, сегодня же число бывших курильщиков превышает число курящих [12]. Важно, что уменьшается распространённость курения и среди пациентов с высоким риском сердечно-сосудистых осложнений. По данным исследования EUROASPIRE I–III, распространённость курения в европейских странах среди пациентов особо высокого риска с ишемической болезнью сердца сократилась за 10 лет на 10%, хотя она и исходно была в 3 раза ниже, чем в России [13].

Успешные результаты различных стран по снижению распространённости курения среди пациентов с ССЗ можно объяснить наличием чётких клинических рекомендаций для медицинских работников по оказанию помощи курящим пациентам. Информационное наполнение и доступность рекомендаций для практикующих врачей оказывают положительное влияние на качество оказания медицинской помощи. Так, например, результаты пилотного проекта Американской Ассоциации Сердца (American Heart Association – АНА) по улучшению мер вторичной профилактики ИМ у больных ИБС (2004) продемонстрировали существенное усиление мер по контролю за сердечно-сосудистым риском. В данной программе была использована модель комплексного системного сотрудничества медицинской общественности. В результате данной программы частота рекомендаций врачей по отказу от курения выросла с 53% до 88% ($p < 0,05$), частота назначения гиполипидемической терапии при выписке увеличилась с 54% до 78% ($p < 0,05$), и частота направлений на сердечно-сосудистую реабилитацию выросла от 33% до 73% ($p < 0,05$) за 1-летний период [14]. Таким образом, клинические рекомендации медицинских сообществ являются ключом к повышению клинической эффективности и созданию государственных программ по улучшению качества оказания медицинской помощи [9]. Основная цель данного обзора – анализ зарубежных клинических рекомендаций на предмет включения мер по отказу от курения, а также объёмов мероприятий по отказу от курения, рекомендованных для

клинической практики.

В мировом практическом здравоохранении существуют различные виды рекомендаций для медицинских работников по снижению распространённости курения. Их можно разделить на 2 большие группы:

- Общие рекомендации – руководства, описывающие общие принципы медицинской помощи в отказе от табака.
- Специальные рекомендации – разделы, посвящённые работе с курящими пациентами, включённые в специализированные рекомендации по лечению и профилактике заболеваний, связанных с курением (обструктивные заболевания лёгких, ИБС, инсульт и др.).

Общие рекомендации

Общие рекомендации включают поведенческие и фармакологические методики работы с пациентами, данные об эффективности затрат на оказание помощи в отказе от курения, рекомендации по организации программ для курящих пациентов на различных этапах оказания медицинской помощи (амбулаторный, стационарный, реабилитация и др.). Этот вид рекомендаций предназначен для всех участников системы здравоохранения: врачей различных специальностей, среднего медицинского персонала, администраторов здравоохранения, работников аптек, страховых компаний.

Анализ систем помощи в отказе от курения в здравоохранении 45 стран (в их числе РФ), проведённый британскими исследователями в 2007 г., показал, что специальные руководства по организации помощи в отказе от курения на государственном уровне существуют лишь в половине стран-участников анализа. В качестве источников информации для рекомендаций почти все страны используют базы данных клинических исследований Кокрановского сообщества (<http://www.cochrane.org/>). За основу более чем половины существующих рекомендаций приняты руководства США и Великобритании. До 48% рекомендаций содержат сведения о фармакоэкономических аспектах медицинской помощи в отказе от табака. В большинстве стран работа врачей с курящими пациентами по снижению распространённости курения входит в их основную обязанность и не финансируется дополнительно со стороны Государства за исключением расширенных консультаций в специальных центрах по отказу от курения [15].

Наиболее часто в качестве базового в литературе упоминаются рекомендации США «Лечение употребления табака и табачной зависимости. Клиническое практическое руководство». Последний пересмотр данной директивы состоялся в 2008 г. [12].

В данном Руководстве обобщён передовой международный опыт по организации помощи в отказе от курения со стороны системы здравоохранения.

Таблица 1. Классы доказательности

Класс рекомендаций	Определение
Класс I	Имеются достоверные доказательства и (или) единое мнение экспертов о том, что данный вид лечения полезен и эффективен
Класс II	Доказательства полезности и эффективности данного вида лечения противоречивы
Класс IIa	Большая часть доказательств или мнений склоняется в пользу полезности (эффективности) данного вида лечения
Класс IIb	Меньшая часть доказательств или мнений склоняется в пользу полезности (эффективности) данного вида лечения
Класс III	Имеются достоверные доказательства и (или) единое мнение экспертов о том, что данный вид лечения бесполезен, неэффективен, а в некоторых случаях может быть вреден

Цель руководства — обеспечить всем курящим пациентам оказание качественной медицинской помощи в отказе от курения, основанной на принципах доказательной медицины, а также сообщить о новых эффективных методах лечения табачной зависимости. В процессе подготовки рекомендаций было проанализировано свыше 8 700 научных статей. В этих и других подобных зарубежных рекомендациях для оценки различных вмешательств используются классы доказательности представленные в табл. 1 [12, 16].

Рекомендации США включают 10 ключевых принципов оказания помощи в отказе от курения:

1. Табачная зависимость — хроническое заболевание, которое часто требует повторного вмешательства и многократных попыток отказа от курения. Существует эффективное лечение, которое многократно увеличивает долгосрочные показатели воздержания от курения.

2. Важно, чтобы все участники процесса здравоохранения последовательно выявляли курильщиков и предлагали помощь всем курящим пациентам на всех этапах лечения.

3. Врачи должны поощрять каждую попытку пациента отказаться от курения путём консультирования и фармакологической помощи.

4. Короткий совет пациенту «Бросить курить» эффективен.

5. Эффективны индивидуальные, групповые и телефонные консультации, их эффективность возрастает с увеличением интенсивности.

6. Существуют эффективные лекарственные препараты для лечения табачной зависимости, врачам рекомендуется использовать фармакотерапию во всех случаях, за исключением противопоказаний. Рекомендованы 7 препаратов первой линии терапии: 5 никотин-содержащие (пластырь, жевательная резинка, на-

зальный спрей, ингалятор, пастилка) и 2 не содержащих никотин [варениклин, бупропион СР (в РФ не зарегистрирован [17])].

7. Комбинация консультаций и фармакотерапии более эффективна, чем отдельные вмешательства.

8. Эффективны телефонные линии помощи в отказе от курения, и медицинские работники должны информировать пациентов о наличии такого вида помощи.

9. Если пациент в настоящий момент не желает отказываться от курения, медицинские работники должны повышать мотивацию каждого курящего пациента, используя устный совет.

10. Лечение табачной зависимости эффективно и высокоэффективно относительно других видов лечения. Страховые компании должны включать этот вид помощи в страховые программы.

В качестве базовой методики работы с фактором риска «Курение» у различных пациентов рекомендации США предлагают использовать стратегию 5А:

1. Ask: спросить каждого пациента о курении. Выявлять курильщиков на каждом визите и заносить данные о них в медицинскую документацию.

2. Advise: посоветовать прекратить курить. Дать пациенту понять, что бросить курить при его заболевании — необходимо.

3. Assess: оценить желание пациента бросить курить. Желает ли пациент сейчас бросить курить?

4. Assist: помочь бросить курить тем, кто желает. Если пациент хочет бросить курить, оказать ему медикаментозную и психологическую помощь.

5. Arrange: поддержать пациента, который прекратил курить, во время последующих встреч.

Предполагается, что использование данной стратегии может занять у врача около 3 мин времени во время основного приёма и при этом будет эффективно.

Специальные рекомендации

За рубежом также используются различные клинические рекомендации по лечению и профилактике ССЗ. Как правило, в отношении сердечно-сосудистого риска используют рекомендации по первичной и вторичной профилактике. При этом фактору риска «Курение» во всех руководствах уделено значительное внимание и ведущее место. Отказ от курения рекомендуют всем пациентам с любым уровнем сердечно-сосудистого риска, на каждом этапе лечения и профилактики сердечно-сосудистых заболеваний. Особенное внимание во многих рекомендациях уделено периоду госпитализации, когда пациент находится в благоприятных условиях для отказа от курения [15, 18].

Обзор зарубежных рекомендаций по лечению и профилактике ССЗ представлен в табл. 2.

Таблица 2. Зарубежные рекомендации по лечению и профилактике ССЗ

Год пере- смотра	Организация	Страна	Название	Рекомендованные меры	Целевые значения	Класс доказа- тельности
2007	ESC	Европа	Европейские рекомендации по сердечно-сосудистой реабилитации и профилактике [19]	Оценка статуса курения должна быть выполнена при любой возможности. Отказ от курения после ИМ — самая эффективная из всех профилактических мер. Рекомендована стратегия 5А. Оправданно применение как групповой, так и индивидуальной поведенческой терапии. Помощь в отказе от курения должна включать поведенческие, фармакологические и социальные методики. Всем пациентам показана медикаментозная терапия: НЗТ, бупропион, варениклин	Отказ от курения обязателен для ВСЕХ курящих независимо от возраста, стажа курения	1B
2010	ESC	Европа	Рекомендации по реваскуляризации миокарда [20]	Контроль статуса курения при каждом контакте с пациентом. Защита пациентов от пассивного курения. Обязательная медикаментозная терапия: ABCDE — мнемоническое правило фармакотерапии для снижения суммарного сердечно-сосудистого риска, где С — контроль холестерина и помощь в отказе от курения	Полный отказ от курения для всех курящих пациентов	1B
2008	ESC	Европа	Рекомендации по ведению пациентов с ОИМ с устойчивым подъёмом сегмента ST [21]	Отказ от курения является самой эффективной мерой вторичной профилактики, поэтому необходимо сосредоточить усилия на помощи пациентам в отказе от курения. Нахождение в стационаре в острый период и период реабилитации после ИМ — благоприятный период для отказа от курения. Меры по отказу от курения должны быть включены в протокол ведения пациентов ОИМ с подъёмом ST в каждом стационаре. Медикаментозная терапия: НЗТ, бупропион. Также эффективны программы поддержки для пациентов со стороны среднего мед. персонала		1B
2009	ANA	США	Рекомендации по проведению ЧКВ [22]	5А, фармакотерапия	Полный отказ от курения обязателен для всех курящих пациентов	1B
2007	ANA	США	Рекомендации по ведению пациентов со стабильной стенокардией [23]	5А, фармакотерапия	Полный отказ от курения обязателен для всех курящих пациентов	1B
2009	ANA	США	Рекомендации по ведению пациентов с ИМ с подъёмом сегмента ST [24]	5А, фармакотерапия	Полный отказ от курения обязателен для всех курящих пациентов	1B
2009	ACCF/ANA	США	Рекомендации по ведению больных с нестабильной стенокардией / ИМ без подъёма ST [25]	5А, фармакотерапия (НЗТ, бупропион, варениклин). Если курят родственники пациента, с ним также необходимо провести беседу	Полный отказ от курения обязателен для всех курящих пациентов	1B
2011	ANA/ASA	США	Рекомендации по профилактике инсульта у пациентов с перенесённым инсультом и транзиторной ишемической атакой [26]	Все медицинские работники должны настоятельно советовать каждому курящему пациенту с инсультом или ТИА, бросить курить, некурящим — избегать воздействия табачного дыма. Меры помощи в отказе от курения: консультирование, НЗТ и таблетированные лекарственные препараты для отказа от курения прекращения курения	Полный отказ от курения для всех пациентов	IIa, B

Год пере- смотра	Организация	Страна	Название	Рекомендованные меры	Целевые значения	Класс доказа- тельности
2011	ASA	США	Рекомендации по первичной профи- лактике инсульта [27]	5А, фармакотерапия	Полный отказ от курения для всех пациентов	IB
2009	Министерство здравоохра- нения	Новая Зеландия, Австралия	Справочник-руко- водство по сердечно- сосудистым заболева- ниям [16]	У всех пациентов с ССЗ необходима оценка статуса курения (в том числе у бывших куриль- щikov). Отказ от курения обеспечивает сниже- ние ССР в любом возрасте. Всем пациентам с любым уровнем ССР отказ от курения обяза- телен. Сокращение потребления сигарет – недопустимая стратегия. Всем курящим с любым уровнем ССР показана медикамен- тозная терапия (НЗТ, варениклин, бупропион). Представлено полное описание особенностей разных видов медикаментозной терапии для отказа от курения. В первые 2 нед после острого сердечно-сосудистого события назначение НЗТ допустимо только по согласованию с врачом. О возможности применения варениклина в острый период ИМ данные отсутствуют. Для работы с пациентами используют стратегию ABC. А (Ask) – спросить курит ли пациент или курил в прошлом. В (Brief advice) – всем курящим дать устный совет прекратить курить. С (cessation support) – всем, кто нуждается, оказать поддержку в отказе от курения. Этот подход необходимо повторять при каждой встрече с пациентом. При отказе от курения возможно увеличение веса на 4-5 кг, но польза отказа от курения существенно превышает риск от набора веса. Пациентам должна быть рекомендована диета	Полный отказ от курения для всех пациентов	Нет данных

ESC /European Society of Cardiology – Европейское общество кардиологов; ASA/American Stroke Association – Американская Ассоциация Инсульта; AHA/American Heart Association – Американская Ассоциация Сердца; ACCF/American College of Cardiology Foundation – Фонд Американской Коллегии Кардиологии; НЗТ – никотин-заместительная терапия; ССР – сердечно-сосудистый риск; ССЗ – сердечно-сосудистые заболевания; ОИМ – острый инфаркт миокарда; ТИА – транзиторная ишемическая атака

Заключение

Учитывая значительные успехи в снижении рас-пространённости курения у пациентов с высоким уровнем сердечно-сосудистого риска, зарубежные медицинские сообщества осуществляют непрерывный анализ эффективности различных вмешательств с целью оптимизации, в первую очередь экономических затрат на профилактические программы здравоохранения. В марте 2011 г. АНА представила вниманию медицинского сообщества обновлённые рекомендации по профилактике сердечно-сосудистых заболеваний у женщин. В рекомендациях отмечено особое значение курения как фактора риска ССЗ у женщин, а также приведены данные недавнего исследования, показавшего, что половина акушеров-гинекологов и одна треть опрошенных терапевтов в США не знали, что употребление табака является основной причиной ИМ у молодых женщин. Наиболее эффективными мерами по отказу от курения названы комплексные междисциплинарные ин-

терактивные программы, включающие обратную связь с пациентами. По данным этого анализа, обеспечение медицинской помощи в отказе от курения рентабельно для женщин любого возраста с ССЗ [28].

Представленный в статье опыт работы специалистов ряда зарубежных стран при некотором отличии в подходах к организации работы по лечению табачной зависимости в целом еще раз продемонстрировал актуальность решения вопроса по включению подробной информации об эффективных мерах оказания помощи курящим пациентам во все клинические рекомендации по профилактике и лечению сердечно-сосудистых заболеваний. Однако требуется адаптация зарубежных клинических рекомендаций к местным условиям и приспособление стратегий доказательной медицины к различным местным факторам, характерным для лечебного учреждения или типа медицинской практики.

Литература

- Cardiovascular disease. WHO Fact Sheet. January 2011; Fact sheet N°317. Available on: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs317/en/index.html>. Date of access 24.08.11
- Strategy for the prevention and control of noncommunicable diseases and injuries in the Russian Federation. Moscow: Ministry of Health and the Russian Federation; 2008. Available on: <http://abbottgrowth.ru/files/articles/6286/1237383735413.PDF>. Date of access 25.08.11. Russian (Стратегия профилактики и контроля неинфекционных заболеваний и травматизма в Российской Федерации. М.: МЗ и СР РФ; 2008. Доступно на: <http://abbottgrowth.ru/files/articles/6286/1237383735413.PDF>. Дата доступа 25.08.11).
- Allender S., Scarborough P., Peto V., Rayner M.; British Heart Foundation Health Promotion Research Group, Department of Public Health, University of Oxford; Leal J., Luengo-Fernandez R., Gray A.; Health Economic Research Group, Department of Public Health, University of Oxford. European cardiovascular disease statistics 2008. Available on: <http://www.bhf.org.uk/heart-health/statistics.aspx>. Date of access 25.08.11
- Press Release EURO/05/06, Copenhagen, 11 September 2006. Available on: www.euro.who.int/media_centre/PR/2006/20060908_1. Date of access 24.08.11
- The concept of the health system of the Russian Federation until 2020. Available on: http://www.zdravo2020.ru/concept/Kontseptciya_Zdravo2020.doc. Date of access 25.08.11. Russian (Концепция развития системы здравоохранения Российской Федерации до 2020 года. Доступно на: http://www.zdravo2020.ru/concept/Kontseptciya_Zdravo2020.doc. Дата доступа 25.08.11).
- Chazov E.I., Boytsov S.A. The development of modern medical technologies and organizational management of acute coronary syndrome as an important condition for reducing cardiovascular mortality in the Russian Federation. *Bolezni serdtsa i сосудов* 2008; 4:4-11. Russian (Чазов Е.И., Бойцов С.А. Развитие современных организационных и лечебных технологий лечения острого коронарного синдрома как важное условие снижения сердечно-сосудистой смертности в Российской Федерации. *Болезни сердца и сосудов* 2008; 4:4-11).
- Belenkov Yu.N., Oganov R.G., eds. Cardiology: national guidelines. Moscow: GEOTAR-Media; 2007. Russian (Беленков Ю.Н., Оганов Р.Г., редакторы. Кардиология: национальное руководство. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2007).
- Shal'nova S.A., Deev A.D. Characteristics of patients at high risk. *Rezultaty of epidemiological research and educational programs OSCAR. Kardiovaskulyarnaya terapiya i profilaktika* 2006;6:58-63. Russian (Шальнова С.А., Деев А.Д. Характеристика пациентов высокого риска. Результаты эпидемиологической части научно-образовательной программы ОСКАР. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика* 2006;6:58-63).
- National guidelines for rational pharmacotherapy of patients with cardiovascular diseases. M: VNOK; 2009. Available on: <http://www.scardio.ru/downloads/c4m0i257/recomendacii.doc>. Date of access 25.08.11. Russian (Рекомендации по рациональной фармакотерапии больных сердечно-сосудистыми заболеваниями. М: ВНОК; 2009; с. 17 Доступен на: <http://www.scardio.ru/downloads/c4m0i257/recomendacii.doc>. Дата доступа 25.08.11)
- Global survey of adults about tobacco use. Russian Federation, 2009. Country Report. Available on: http://www.who.int/tobacco/surveillance/ru_tfi_gatsrussian_countryreport.pdf. Date of access 24.08.11. Russian. Глобальный опрос взрослого населения о потреблении табака. Российская Федерация 2009. Страновой отчет. Доступен на: http://www.who.int/tobacco/surveillance/ru_tfi_gatsrussian_countryreport.pdf. Дата доступа 24.08.11
- Ford E.S., Ajani U.A., Croft J.B. et al. Explaining the decrease in U.S. deaths from coronary disease, 1980-2000. *N Engl J Med* 2007; 356: 2388-98.
- Fiore M.C., Jaen C.R., Baker T.B. et al. Treating tobacco use and dependence: 2008 update: clinical practice guideline. US Department of Health and Human Services. Public Health Serv; 2008. Available on: http://www.surgeongeneral.gov/tobacco/treating_tobacco_use08.pdf. Date of access 25.08.11
- Chuchalin A.G., Sakharova G.M., Antonov N.S. et al. The complex treatment of tobacco dependence and prevention of chronic obstructive pulmonary disease caused by smoking. *Profilaktika zabolevaniy i ukreplenie zdorov'ya* 2003;2:44-50. Russian (Чучалин А.Г., Сахарова Г.М., Антонов Н.С. и др. Комплексное лечение табачной зависимости и профилактика хронической обструктивной болезни легких, вызванной курением. *Профилактика заболеваний и укрепление здоровья* 2003;2:44-50).
- Rita F. Redberg, Emelia J. et al. Task Force on Performance Cardiovascular Disease in Adults: A Report of the American College of AHA/ACCF 2009 Performance Measures for Primary Prevention of Nurses Association. *Circulation* 2009;120:1296-1336;
- Raw M., Slevin C. A survey of tobacco dependence treatment guidelines and systems in 45 Countries. December 2007. Available on: <http://www.treatotobacco.net/en/uploads/documents/Publications/HC3%20RAW%20Treatment%20survey.pdf>. Date of access 25.08.11
- New Zealand Guidelines Group. New Zealand Cardiovascular Guidelines Handbook: A summary resource for primary care practitioners. 2nd ed. Wellington: New Zealand Guidelines Group; 2009.
- Pogosova G.V., Akhmedzhanov N.M., Koltunov I.E. Modern principles of pharmacological treatment of smoking and nicotine addiction. *Profilakticheskaya meditsina* 2009;5:29-34. Russian (Поросова Г.В., Ахмеджанов Н.М., Колтунов И.Е. Современные принципы медикаментозного лечения табачного курения и никотиновой зависимости. *Профилактическая медицина* 2009;5:29-34).
- Andrew L. Pipe, MD, a Mark J. Eisenberg, MD, et al. Smoking Cessation and the Cardiovascular Specialist: Canadian Cardiovascular Society Position Paper. *Canadian Journal of Cardiology* 2011; 27:132-137.
- European guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice: executive summary: Fourth Joint Task Force of the European Society of Cardiology and Other Societies on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice (Constituted by representatives of nine societies and by invited experts). *Eur Heart J* 2007;28:2375-2414.
- 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; 20: 2501-55.
- Van de Werf F., Bax J., Betriu A. et al. Management of acute myocardial infarction in patients presenting with persistent ST-segment elevation: the Task Force on the Management of ST-Segment Elevation Acute Myocardial Infarction of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J* 2008;29(23):2909-45.
- 2009 Focused Updates: ACC/AHA/SCAI Guidelines on Percutaneous Coronary Intervention. *Circulation* 2008; 120: 2271 - 2306.
- 2007 Chronic Angina Focused Update of the ACC/AHA 2002 Guidelines for the Management of Patients With Chronic Stable Angina. *Circulation* 2007; 116: 2762 - 2772.
- 2009 Focused Updates: ACC/AHA Guidelines for the Management of Patients With ST-Elevation Myocardial Infarction. *Circulation* 2009; 120: 2271 - 2306.
- Guidelines for the Management of Patients With Unstable Angina and Non-ST-Segment Elevation Myocardial Infarction: Executive Summary and Recommendations. *Circulation* 2009;102:1193-1209
- Guidelines for the prevention of stroke in patients with stroke or transient ischemic attack: a guideline for healthcare professionals from the American heart association/american stroke association. *Stroke* 2011; 42: 227 - 276.
- Guidelines for the primary prevention of stroke: a guideline for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke* 2011;42: 517 - 584.
- Effectiveness-Based Guidelines for the Prevention of Cardiovascular Disease in Women—2011 Update. *J Am Coll Cardiol* 2011; 57:1404-1423.

Поступила 15.06.2011

Принята в печать 18.08.2011

ИССЛЕДОВАНИЕ STICH — ЗНАЧИМОСТЬ ЛЕКАРСТВ У БОЛЬНЫХ ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ СЕРДЦА ОКАЗАЛАСЬ ВЫШЕ, ЧЕМ ОЖИДАЛАСЬ

С.Ю. Марцевич^{1,2*}, Н.П. Кутишенко¹

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

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

Исследование STICH — значимость лекарств у больных ИБС оказалась выше, чем ожидалась

С.Ю. Марцевич^{1,2*}, Н.П. Кутишенко¹

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

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

Приводятся основные результаты исследования STICH (Surgical Treatment for Ischemic Heart Failure), целью которого было объективно оценить роль операции аортокоронарного шунтирования в улучшении прогноза жизни больных ишемической болезнью сердца, осложнившейся выраженной сердечной недостаточностью.

Ключевые слова: ишемическая болезнь сердца, хроническая сердечная недостаточность, аортокоронарное шунтирование.

РФК 2011;7(4):516-518

The STICH trial — the importance of drugs in patients with coronary artery disease was higher than expected

S.Yu. Martsevich^{1,2*}, N.P. Kutishenko¹

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

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

Key findings of STICH (Surgical Treatment for Ischemic Heart Failure) trial are presented. This study goal was to evaluate the role of the surgical intervention for coronary artery bypass grafting in improvement of life prognosis in patients with ischemic heart disease complicated severe heart failure.

Key words: coronary artery disease, congestive heart failure, coronary artery bypass grafting.

Rational Pharmacother. Card. 2011;7(4):516-518

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

На очередном конгрессе Американской коллегии кардиологии были впервые доложены результаты исследования STICH (Surgical Treatment for Ischemic Heart Failure), они также были опубликованы в апрельском номере журнала The New England Journal of Medicine [1].

Целью этого крупного и длительного исследования было объективно оценить роль операции аортокоронарного шунтирования (АКШ) в улучшении прогноза жизни больных ишемической болезнью сердца (ИБС), осложнившейся достаточно выраженной сердечной недостаточностью. Несмотря на то, что АКШ достаточно активно используется у этой категории больных, строгих доказательств ее влияния на отдаленный прогноз жизни не существует. В исследование включались больные ИБС с фракцией выброса менее 35%, которым было технически возможно выполнить АКШ. Средний возраст больных составил около 60 лет, более 75% ра-

нее перенесли инфаркт миокарда. Исследование проводилось в 99 центрах в 22 странах (включая Россию, которая была представлена Новосибирском).

С помощью рандомизации больные были разделены на 2 группы — одной (610 больных) было рекомендовано проведение АКШ и параллельно назначена современная медикаментозная терапия (СМТ), основанная на клинических рекомендациях, другой (602 больных) рекомендована только СМТ. СМТ заключалась в назначении антиагрегантов (иногда в комбинации с непрямыми антикоагулянтами), ингибиторов АПФ или блокаторов рецепторов ангиотензина, бета-блокаторов, статинов, иногда — калийсберегающих диуретиков.

Первичной конечной точкой была общая смертность больных. Средний срок наблюдения составил 56 мес. Вторичными конечными точками были сердечно-сосудистая смертность, смертность от любых причин или госпитализация по поводу ухудшения течения сердечно-сосудистых заболеваний.

За время наблюдения умерли 244 больных группы СМТ и 218 больных группы СМТ+АКШ (коэффициент риска 0,72; $p=0,12$). Иными словами, различия в смертности между двумя группами оказались статистически незначимыми. От сердечно-сосудистых при-

Сведения об авторах:

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

Кутишенко Наталья Петровна — д.м.н., руководитель лаборатории отдела профилактической фармакотерапии ГНИЦ ПМ

Таблица. Исследования, сравнивавшие эффективность медикаментозной терапии и реваскуляризации миокарда при хронической ИБС

	RITA-2	TIME	MASS II	SWISSI II	COURAGE	BARI-2D	STICH
Год первой публикации / последующей	1997/2003	2001/04	2004/06	2007	2008	2009	2009/11
Годы набора материала	1992-96	1996-2000	1995-2000	1991-97	1999-2004	2001-05	2002-07
Пациенты, n	1018	301	611	201	2287	2368	1212
Медикаментозная терапия, n	514	148	203	105	1149	1192	602
Процедура реваскуляризации, n	504	153	408	96	1138	1176	610
Первичная конечная точка	смерть/ОИМ	симптомы/КЖ	смерть/ОИМ/ рефрактерная стенокардия	смерть/ОИМ/ реваскуля- ризация	смерть/ОИМ	смерть	смерть
Вторичная конечная точка	стенокардия	выживаемость	стенокардия/ инсульт	ишемия	симптомы	смерть/ОИМ/ инсульт	смерть/ госпитализация
Критерий отбора	показатели ангиографии	клинические данные	2-3 сосудистое поражение или документированная ишемия	безболевая ишемия, показатели ангиографии	показатели ангиографии	показатели ангиографии +СД+ стенокардия или проба с нагрузкой	ФВ<35% возможность выполнения АКШ
ФК стенокардии	0-III	II-IV	II-III	0	0-III	0-II (82%-II)	0-IV (0-II 95%)
Критерии исключения	ФК IV, ОКС<7 дней, стеноз ствола ЛКА, предшествующая реваскуляризация	Возраст<75 лет, ОКС<10 дней	ФК>III, нестабилизи- рованный ОКС, стенозы в <2 сосудах/ ФВ<40%	ФК>I, ОКС<10 дней, стеноз ствола ЛКА или 3-х сосудистое поражение	ФК IV/тяжелая ишемия, нестабилизи- рованный ОКС, NYHA>IV	необходи- мость в немедленной реваскуляри- зации, нестабилизи- рованный ОКС, стеноз ствола ЛКА/NYHA>III	ОИМ, нестабилизи- рованный ОКС, клапанные пороки, запланиро- ванное ЧКВ
Медикаментозная терапия	оптимальная	оптимальная	оптимальная	назначенная	оптимальная	оптимальная	оптимальная
Вид реваскуляризации	ЧКВ	ЧКВ/АКШ	ЧКВ/АКШ	ЧКВ	ЧКВ	ЧКВ/АКШ	АКШ
Стентирование, %	8	44	68	0	90	91	0
Продолжительность наблюдения, лет	7	4,1	5	10	4,6	5	4,7
КЖ – качество жизни, ЧКВ – чрескожное коронарное вмешательство, АКШ – аортокоронарное шунтирование, ОКС – острый коронарный синдром, ЛКА – левая коронарная артерия, ИМ – инфаркт миокарда, ФВ – фракция выброса, ФК – функциональный класс стенокардии							

чин (вторичная конечная точка) умерли 201 больной (33%) в группе СМТ и 168 больных (28%) в группе СМТ+АКШ (коэффициент риска 0,81). Это различие оказалось статистически значимым ($p=0,05$). К концу периода наблюдения 100 больным из группы СМТ (17%) было выполнено АКШ по клиническим показаниям; в группе АКШ реально эта операция была выполнена у 91% больных.

Результаты исследования оказались неожиданными. Рассчитывали, что в группе АКШ+СМТ смертность будет примерно на 25% ниже, чем в группе СМТ, при этом допускали, что небольшое увеличение смертности после АКШ в первый год будет полностью компенсировано долгосрочным положительным эффектом этой операции. Однако реальность оказалась иной: даже при

весьма длительном сроке наблюдения преимущества АКШ никак не проявились во влиянии на вероятность развития первичной конечной точки – общей смертности больных.

Комментируя результаты STICH, отмечают, что оно является образцом крайне сложного, но четко выполненного и очень важного для практической медицины исследования [2]. Очевидно, однако, что в очередной раз была недооценена эффективность современной лекарственной терапии. Результаты целого ряда сравнительных исследований, выполненных ранее (табл. 1), свидетельствовали примерно о том же: медикаментозная терапия, основанная на современных клинических рекомендациях, у больных с хронически протекающей ИБС в целом не уступает эффективности процедур ре-

васкуляризации. Иными словами, последние мало влияют на исходы заболевания при условии, что больной получает грамотно назначенную терапию лекарственными препаратами. Однако в исследовании STICH было впервые показано, что эта же закономерность может быть распространена и на более тяжелую группу больных ИБС — тех, которые имеют отчетливые признаки сердечной недостаточности.

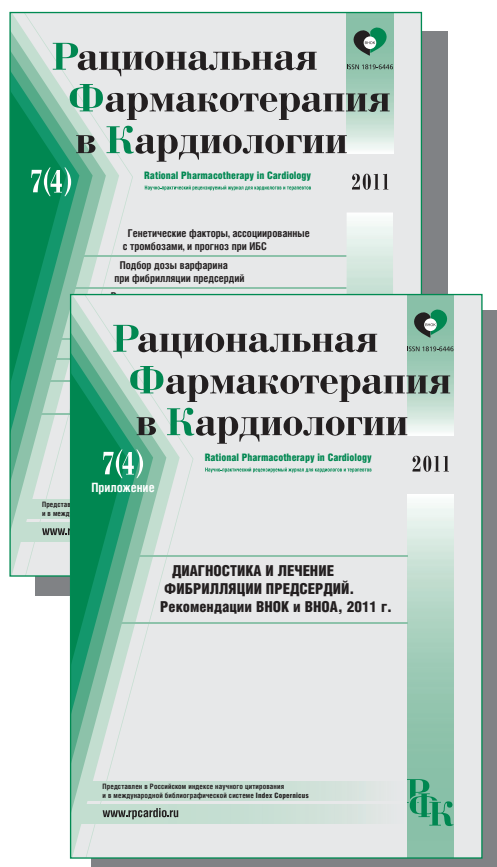
После получения результатов исследования STICH стало еще более очевидным, что при стабильно протекающей ИБС независимо от ее тяжести необходимо в первую очередь обеспечить больному так называемую агрессивную медикаментозную терапию и лишь затем, при ее недостаточном эффекте, рассматривать возможность оперативного лечения. К сожалению, на практике часто делают наоборот.

Литература

1. Velazquez E., Lee K., Deja M. et al. Coronary-artery bypass surgery in patients with left ventricular dysfunction.
N Engl J Med 2011; 364: 1607-1616.

2. Fang J. Underestimating medical therapy for coronary disease...again.
N Engl J Med 2011; 364: 1671-1673.

Поступила 09.06.2011
Принята в печать 18.08.2011



Уважаемые Читатели!

Кроме подписки на журнал «Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии», через агентство «Роспечать» (индексы 20168, 20169) или «Пресса России» (индексы 81306, 81309) Вы можете оформить подписку на 6 номеров и приложения 2012 г. через издательство «Столичная Издательская Компания»

Вид подписки	Стоимость подписки на 2012 г. (6 номеров с приложениями)
Для индивидуальных подписчиков	1020 руб
Для предприятий и организаций	1560 руб

ВНИМАНИЕ !

Стоимость доставки журнала до получателя по территории РФ включена в подписную цену.

Извещение



Форма № ПД-4

ООО "Столичная Издательская Компания"
(наименование получателя платежа)
ИНН 7718527043 / КПП 771801001

(ИНН получателя платежа)

№ 40702810105000004309

(номер счета получателя платежа)

в ВТБ 24 (ЗАО) г. Москва

(наименование банка и банковские реквизиты)

Корр. счет 30101810100000000716

БИК 044525716

подписка на журнал РФК

(наименование платежа)

Дата _____ Сумма платежа: _____ руб. _____ коп.

Кассир

Плательщик (подпись) _____

Квитанция

ООО "Столичная Издательская Компания"
(наименование получателя платежа)
ИНН 7718527043 / КПП 771801001

(ИНН получателя платежа)

№ 40702810105000004309

(номер счета получателя платежа)

в ВТБ 24 (ЗАО) г. Москва

(наименование банка и банковские реквизиты)

Корр. счет 30101810100000000716

БИК 044525716

подписка на журнал РФК

(наименование платежа)

Дата _____ Сумма платежа: _____ руб. _____ коп.

Кассир

Плательщик (подпись) _____

2012

Защищая сосуды, продлевает жизнь



ХАРТИЛ® Д

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

ХАРТИЛ®

рамиприл: таб. 2,5; 5; 10 мг N 14, 28



РН: ЛС-000346

Дополнительная информация:

ОАО ЭГИС Представительство в России, г. Москва, 121108, ул., Ивана Франко, 8

Тел: (495) 363-39-66, Факс: (495) 789-66-31, e-mail: moscow@egis.ru, www.egis.ru



современный диуретик
Тригрим®
торасемид

Снимите
Три гримасы
сердечной недостаточности!



Отеки



Одышка



Влажные хрипы



 **polpharma**