



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

Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии

7(5)

Rational Pharmacotherapy in Cardiology

Научно-практический рецензируемый журнал для кардиологов и терапевтов

2011

Коррекция гипергомоцистеинемии
и прогноз после ЧКВ / The correction of the
hyperhomocysteinemia and prognosis after PCI

Экономические преимущества регресса
гипертрофии миокарда

Осложненный гипертонический кризис:
место урапидила

Анализ затрат при лечении варфарином

Сулодексид при сахарном диабете и ИБС

Наследственные нарушения внутрижелудочковой
проводимости

Пищевые жирные кислоты.
Влияние на сердечно-сосудистый риск

Высокие против стандартных доз клопидогрела при ЧКВ

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

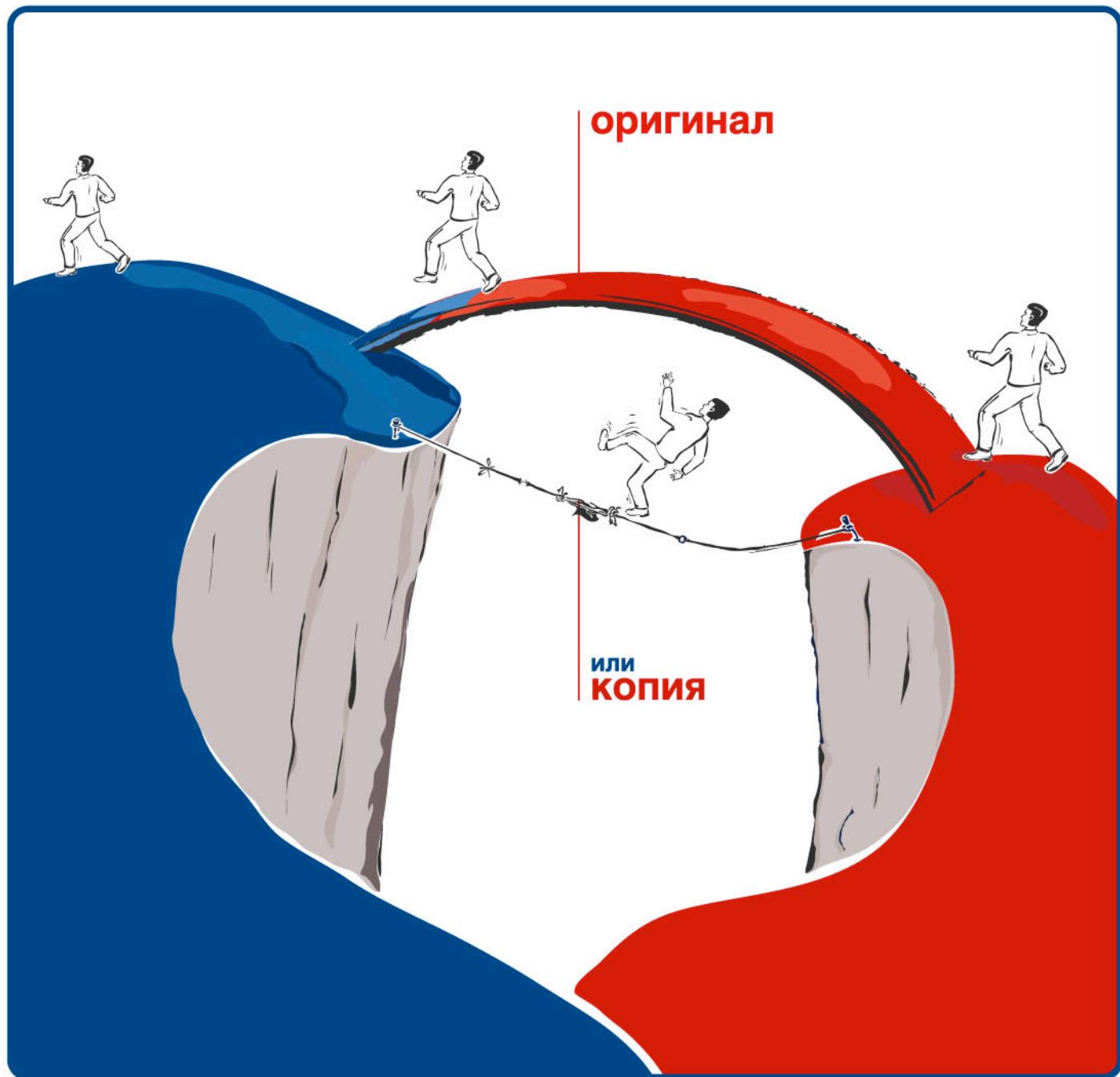
www.rpcardio.ru, www.rpcardio.com

РФК



Проверено временем

Более 40 лет* клинического опыта



ОПРАВДАН ЛИ РИСК?

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, №5 RATIONAL PHARMACOTHERAPY IN CARDIOLOGY 2011; v.7, N 5

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 «Роспечать»:

20168 - для индивидуальных подписчиков
20169 - для предприятий и учреждений

Подписной индекс «Пресса России»:

81306 - для индивидуальных подписчиков
81309 - для предприятий и учреждений

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

Журнал включен в перечень рецензируемых научных журналов и изданий ВАК

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

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

Адрес редакции:

101990, Москва, Петроверигский пер., 10, каб. 301а
Тел. +7 (495) 624-55-09. E-mail: otsec@sticom.ru

Editorial 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 Фрязевская, дом 2/1, строение 1
© РФК, 2005-2011
© ООО «Столичная Издательская Компания», 2011



Столичная
Издательская
Компания

Издатель: ООО «Столичная
Издательская Компания»
107076, Москва, Строймыхка, 19-2
Тел: +7 (495) 585-44-15 (размещение рекламы)
E-mail: rpc@sticom.ru
URL: www.rpcardio.ru, www.rpcardio.com

Корректор **Proofreader**
Вознесенская О.А. Voznesenskaya O.A.

Перевод **Translation**
Казаковцева Т.А. Kazakovtseva T.A.
Чипигина Н.С. Chipigina N.S.

Директор по маркетингу и продажам **Marketing and Sales Manager**
Васильева И.В. Vasilyeva I.V.

Дизайн, верстка **Design, desktop publishing**
Меликян Т.Г. Melikyan T.G.

Администратор сайта **Website Manager**
Краджян Д.А. Kradjyan D.A.

Главный редактор Оганов Р.Г.	Editor-in-Chief Oganov R.G.
Заместители главного редактора Бойцов С. А. Марцевич С. Ю. Шальнова С. А.	Deputies Editor-in-Chief Boytsov S.A. Martsevich S.Yu. Shalnova S.A.
Ответственный секретарь Масленникова Г.Я.	Executive Editor Maslennikova G.Ya.
Заместитель ответственного секретаря Колос И.П.	Deputy Executive Editor Kolos I.P.
Выпускающий редактор Лишутина 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) Довгальевский П. Я. (Саратов) Дошицкий В. Л. (Москва) Задионченко 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) Небиридзе 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) Akmedzhanov 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. (Velikiy 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) Виджейрагхаван Г. (Тируванантапурам, Индия) Демария А. (Сан Диего, США) Джусипов 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) Цинамдзгвришвили Б. В. (Тбилиси, Грузия)	International Advisory Board Adamyan K. G. (Erevan, Armenia) Vardas P. (Heraklion, Greece) Vijayaraghavan G. (Thiruvananthapuram, India) DeMaria A. (San Diego, USA) Dzhusipov 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) Tsinamdzgvirishvili B. V. (Tbilisi, Georgia)

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

СОДЕРЖАНИЕ

ОРИГИНАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

Медикаментозная коррекция гипергомоцистинемии и прогноз пациентов после плановых чрескожных коронарных вмешательств	524
О.О. Шахматова, А.Л. Комаров, А.Н. Самко, Т.И. Коткина, Д.В. Ребриков, А.Д. Деев, Е.П. Панченко	
Эффективность и безопасность ивабрадина и бисопролола у пациентов с ишемической болезнью сердца: результаты открытого сравнительного рандомизированного исследования	536
Р.Д. Курбанов, А.О. Кан, Ф.М. Бекметова, А.Б. Шек	
Экономические преимущества регресса гипертрофии миокарда левого желудочка у пациентов с артериальной гипертонией	543
Е.И. Тарловская, Н.С. Максимчук, С.В. Мальчикова, М.В. Авксентьева, И.Е. Сапожникова, Ю.А. Баландина	
Купирование осложненного гипертонического криза в практике терапевта: место урапидила и результаты исследования	549
Г.П. Арутюнов, Л.Г. Оганезова	
Сравнительное исследование эффективности и переносимости антиангиальных препаратов различных групп – нитровазодилататора (изосорбida-5-мононитрат пролонгированного действия) и бета-блокатора с вазодилатирующим действием (небиволол) – у больных со стабильной стенокардией	555
С.Ю. Марцевич, Н.П. Кутишенко, В.А. Егоров, А.В. Загребельный, А.А. Серажим, Ю.В. Лукина, Н.А. Дмитриева	
Анализ прямых затрат, ассоциированных с применением warfarina у пациентов с фибрилляцией предсердий	561
Ю.Б. Белоусов, И.С. Явелов, Д.Ю. Белоусов, Е.В. Афанасьева	
Приверженность рекомендованной терапии больных, перенесших острый коронарный синдром, и риск развития сердечно-сосудистых осложнений в течение года после госпитализации	567
Н.Ф. Пучиньян, Я.П. Довгалевский, П.В. Долотовская, Н.В. Фурман	
Амлодипин в коррекции артериальной гипертонии высокого риска: фокус на механизмы воспаления	574
А.А. Тарасов, С.И. Давыдов, Т.А. Безбородова, М.А. Гордеева, А.Р. Бабаева	
Сравнительная эффективность и безопасность гиполипидемической терапии оригинальным и генерическим симвастатином	579
Е.И. Тарловская, Ю.А. Баландина, И.Е. Сапожникова, Н.С. Максимчук	
Клиническая эффективность применения гликозаминогликанов у больных сахарным диабетом и ишемической болезнью сердца	584
Л.В. Козлова, Р.А. Хохлов, Н.М. Ахмеджанов	
Использование психометрических визуально-аналоговых шкал в оценке степени тяжести стабильной стенокардии и эффективности антиангиальной терапии	591
Е.В. Соляник	

CONTENTS

ORIGINAL STUDIES

Homocysteine-lowering therapy and long-term prognosis after elective percutaneous coronary intervention

O.O. Shakhmatova, A.L. Komarov, A.N. Samko, T.I. Kotkina, D.V. Rebrikov, A.D. Deev, E.P. Panchenko.....524

Efficacy and safety of ivabradine and bisoprolol in patients with ischemic heart disease: results of comparative randomized open study

R.D. Kurbanov, A.O. Kan, F.M. Bekmetova, A.B. Shek.....536

Economic benefits of left ventricular hypertrophy regression in patients with arterial hypertension

E.I. Tarlovskaya, N.S. Maksimchuk, S.V. Malchikova, M.V. Avksentieva, I.E. Sapozhnikova, Y.A. Balandina.....543

Arresting of complicated hypertensive crises in the physician's practice: urapidil value and study results

G.P. Arutyunov, L.G. Oganezova.....549

A comparative study of efficacy and tolerability of antianginal drugs of different groups – nitrovasodilator (isosorbide-5-mononitrate sustained release) and beta-blocker with vasodilating action (nebivolol) – in patients with stable angina

S.Yu. Martsevich, N.P. Kutishenko, V.A. Egorov, A.V. Zagrebelyny, A.A. Serazhim, Yu.V. Lukina, N.A. Dmitrieva.....555

Analysis of direct costs associated with the use of warfarin in patients with atrial fibrillation

Yu.B. Belousov, I.S. Yavelov, D.Yu. Belousov, E.V. Afanasieva.....561

The adherence to recommended therapy in patients after acute coronary syndrome, and risk of cardiovascular complications within a year after hospital admission

N.F. Puchin'yan, Ya.P. Dovgalevskiy, P.V. Dolotovskaya, N.V. Furman.....567

Amlodipine in correction of high risk arterial hypertension: focus on mechanisms of inflammation

A.A. Tarasov, S.I. Davyдов, T.A. Bezborodova, M.A. Gordeeva, A.R. Babaeva.....574

Comparative efficacy and safety of hypolipidemic therapy with generic and original medicinal products of simvastatin

E.I. Tarlovskaya, Yu.A. Balandina, I.E. Sapozhnikova, N.S. Maksimchuk.....579

Clinical efficacy of glycosaminoglycans in patients with diabetes mellitus and ischemic heart disease

L.V. Kozlova, R.A. Khokhlov, N.M. Akhmedzhanov.....584

Psychometric visual analogue scale in assessment of the stable angina severity and efficacy of antianginal therapy

E.V. Solyanik.....591

Ключ
к здоровью
вашего сердца

Селективный β -1
адреноблокатор

Нипертен®
бисопролол

Показания к применению	Начальная суточная доза	Терапевтическая суточная доза	Максимальная суточная доза
Артериальная гипертензия	5 мг	5 – 10 мг	20 мг
ИБС: профилактика приступов стенокардии	5 мг	5 – 10 мг	20 мг
Хроническая сердечная недостаточность*	1,25 мг	1,25 – 10 мг	10 мг

* Необходима титрация дозы



Информация предназначена для медицинских и фармацевтических работников.

Заказчик размещения рекламы ООО «КРКА ФАРМА»

123022, Москва, ул. 2-я 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



Наши инновации и опыт посвящены заботе о здоровье. Стремления, последовательность и накопленные знания компании подчинены единой цели – созданию эффективных и безопасных препаратов высочайшего качества.



РЫВОК В БУДУЩЕЕ

Антикоагулянтная терапия без инъекций
и лабораторного контроля

Краткая информация по препарату ПРАДАКСА®

Торговое название и лекарственная форма: ПРАДАКСА® (Дабигатрана этексилат) выпускается в виде капсул, содержащих 75 мг или 110 мг дабигатрана этексилата для приема внутрь. Фармакологические свойства: Дабигатрана этексилат – прямой ингибитор тромбина. Фармакокинетика: Стах. после приема внутрь 0,5-2 часа. Конечный период полувыведения в среднем около 14 – 17 часов у молодых людей и 12 – 4 часов у пожилых. Показания к применению и дозы: Профилактика венозных тромбозмоболий у больных после ортопедических операций. Предотвращение венозных тромбозмоболий (ВТ) у больных после ортопедических операций: рекомендованная доза составляет 220 мг однократно в сутки (2 капсулы по 110 мг). У больных с умеренным нарушением функции почек (клиренс креатинина 30-50 мл/мин) повышен риск развития кровотечений, рекомендованная доза составляет 150 мг однократно в сутки (2 капсулы по 75 мг). Предотвращение ВТ после эндопротезирования коленного сустава: лечение ПРАДАКСА® следует начинать через 1 – 4 часа после завершения операции с приемом одной капсулы (110 мг) с последующим увеличением дозы до 2 капсул однократно в сутки в течение последующих 28-35 дней. Если лечение не началось в день операции, терапию следует начинать с приема 2 капсул однократно в сутки.

Пожилые пациенты (старше 75 лет): Рекомендуемая доза 150 мг (2 капсулы по 75 мг однократно). Переход от лечения дабигатраном этексилатом к парентеральному введению антикоагулянтов: выждать 24 часа с введением последней дозы до перехода терапии с ПРАДАКСА® на парентеральные антикоагулянты. Противопоказания: Известная гиперчувствительность к дабигатрану или дабигатрану этексилату или к одному из вспомогательных веществ; Больные с тяжелой почечной недостаточностью (клиренс креатинина менее 30 мл/мин); – Геморрагические нарушения, больные с геморрагическим диатезом, больные со спонтанным или с фармакологически индуцированным нарушением гемостаза; – Активное клинически значимое кровотечение; – Нарушения функции печени и заболевания печени, которые могут повлиять на выживаемость;

– Одновременный прием хинидина; – Поражение органов в результате клинически значимого кровотечения, включая геморрагический инсульт в течение предыдущих 6 месяцев до начала терапии; – Возраст пациентов менее 18 лет. Побочное действие: Возможны кровотечения любой локализации. Передозировка: Не существует антагониста к дабигатрану этексилату или к дабигатрану. Взаимодействие с другими препаратами: Одновременный прием ПРАДАКСА® с хинидином противопоказан.

При совместном применении дабигатрана этексилата и амидарона необходимо снизить дозу ПРАДАКСА® до 150 мг в сутки. Следует соблюдать осторожность при совместном применении ПРАДАКСА® с верапамилом, кларитромицином, рифампицином и экстрактом травы зверобоя.

РЕГИСТРАЦИОННЫЙ НОМЕР: ЛСР-007065/09 от 07.09.2009

Имеются противопоказания. Перед применением препарата, пожалуйста, ознакомьтесь с полной инструкцией по медицинскому применению.

Берингер Ингельхайм Фарма ГмбХ

119049, Москва, ул. Донская, 29/9, стр. 1
тел.: +7 495 411 78 01, факс: +7 495 411 78 03

Реклама

Boehringer
Ingelheim

Прадакса®
дабигатрана этексилат
Преображеная
антикоагулянтную терапию

КЛИНИЧЕСКИЙ ОПЫТ

Динамика ведения пациентов с острым коронарным синдромом в неинвазивном первичном сосудистом центре (по данным регистров РЕКОРД и РЕКОРД-2)	
В.М. Провоторов, И.И. Шевченко, Р.Р. Исламов.....	596
Наследственные нарушения внутрижелудочковой проводимости в семье г. Красноярска	
А.А. Чернова, С.Ю. Никулина, С.С. Третьякова, Т.И. Ульянова	601
Влияние эритропоэтина на клиническое течение хронической сердечной недостаточности у пациентов с анемией: результаты несравнительного исследования	
В.М. Провоторов, С.А. Авдеева	605
Догоспитальный тромболизис в Красноярске: результаты ретроспективного сравнительного исследования	
С.А. Скрипкин, А.В. Лоленко, В.В. Радионов, М.В. Манько, А.Е. Булаг.....	609
ТОЧКА ЗРЕНИЯ	
Выбор комбинации зофеноприла и гидрохлортиазида при лечении артериальной гипертонии	
Н.А. Джайани.....	613
Пищевые жирные кислоты. Влияние на риск болезней системы кровообращения	
Н.В. Перова, В.А. Метельская, Е.И. Соколов, Г.Н. Щукина, В.М. Фомина	620
АКТУАЛЬНЫЕ ВОПРОСЫ КЛИНИЧЕСКОЙ ФАРМАКОЛОГИИ	
Антитромботическая терапия при фибрилляции предсердий: современные подходы и ближайшие перспективы	
Я.П. Довгалевский, Л.Е. Кувшинова, И.В. Грайфер, Н.В. Фурман, П.Я. Довгалевский.....	628
Новые дезагрегантные препараты. Часть 2	
А.Б. Сумароков	637
ИЗ JACC	
Влияние высоких и стандартных поддерживающих доз клопидогрела на агрегацию тромбоцитов, функцию эндотелия и воспаление у больных, перенесших чрескожное коронарное вмешательство. Результаты рандомизированного исследования ARMYDA-150 мг	
Г. Patti, D. Grieco, G. Dicuonzo, V. Pasceri, A. Nusca, G. Di Sciascio.....	644
ФОРУМЫ	
Конгресс Европейского кардиологического общества в Париже: что взять на заметку практическому врачу	
С.Ю. Марцевич	653
ЮБИЛЕИ	
Медицина - работа души	
Н.В. Долгушина	658
ИНФОРМАЦИЯ	
Международный научно-образовательный форум молодых кардиологов. Информационное письмо	
.....	662
НЕКРОЛОГ	
Памяти Виктора Алексеевича Люсова	
.....	664
Подписка на журнал	
.....	665

NOTES FROM PRACTICE

Dynamics of acute coronary syndrome patient management in noninvasive primary vascular center (according to RECORD and RECORD-2 registers)	
V.M. Provotorov, I. Shevchenko, R. Islamov.....	596
Hereditary intraventricular conduction disorders in the family from Krasnoyarsk	
A.A. Chernova, S.Yu. Nikulina, S.S. Tret'yakova, T.I. Ul'yanova	601
Effect of erythropoietin on the clinical course of chronic heart failure in patients with anemia: results of not comparative study	
V.M. Provotorov, S.A. Avdeeva.....	605
Pre-hospital thrombolysis in Krasnoyarsk: results of a retrospective comparative study	
S.A. Skripkin, A.V. Lolenko, V.V. Radionov, M.V. Man'ko, A.E. Bulak	609
POINT OF VIEW	
Choice of zofenopril and hydrochlorothiazide combination in the treatment of arterial hypertension	
N.A. Dzhaiani	613
Dietary fatty acids. Effects on the risk of cardiovascular diseases	
N.V. Perova, V.A. Metel'skaya, E.I. Sokolov, G.N. Shchukina, V.M. Fomina	620
CURRENT QUESTIONS OF CLINICAL PHARMACOLOGY	
Antithrombotic therapy in atrial fibrillation: recent approaches and near perspectives	
Ya.P. Dovgalevskiy, L.E. Kuvshinova, I.V. Graifer, N.V. Furman, P.Ya. Dovgalevskiy	628
New antiplatelet drugs. Part 2	
A.B. Sumarokov	637
FROM THE JACC	
High Versus Standard Clopidogrel Maintenance Dose After Percutaneous Coronary Intervention and Effects on Platelet Inhibition, Endothelial Function, and Inflammation. Results of the ARMYDA-150 mg (Antiplatelet Therapy for Reduction of Myocardial Damage During Angioplasty) Randomized Study	
G. Patti, D. Grieco, G. Dicuonzo, V. Pasceri, A. Nusca, G. Di Sciascio	644
FORUMS	
Congress of European Society of Cardiology in Paris: what practical physician should take for the notes	
S.Yu. Martsevich	653
JUBILEE	
Medicine – the profession of soul	
N.V. Dolgushina	658
INFORMATION	
International scientific and educational forum of young cardiologists. Informational letter	
.....	662
OBITUARY	
In memory of Victor A. Lusov	
.....	664
Subscription to the journal	
.....	665

ОРИГИНАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

HOMOCYSTEINE-LOWERING THERAPY AND LONG-TERM PROGNOSIS AFTER ELECTIVE PERCUTANEOUS CORONARY INTERVENTION

O.O. Shakhmatova^{1*}, A.L. Komarov¹, A.N. Samko¹, T.I. Kotkina¹, D.V. Rebrikov^{2,3},
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

Homocysteine-lowering therapy and long-term prognosis after elective percutaneous coronary intervention

O.O. Shakhmatova^{1*}, A.L. Komarov¹, A.N. Samko¹, T.I. Kotkina¹, D.V. Rebrikov^{2,3}, 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

Background. Vitamins B₆, B₁₂ and folic acid (FA) therapy to reduce cardiovascular risk appears to be unreasonable. Negative results of recent large-scale trials might be due to high daily doses of the vitamins and widespread FA fortification programmes. Russian population is known to have high prevalence of FA and vitamin B₁₂ deficiency.

Aim. To evaluate the effect of FA, B₆ and B₁₂ vitamins (in doses approximate to daily maintenance) on long-term prognosis after elective percutaneous coronary intervention (PCI) in stable ischemic heart disease patients.

Material and methods. 264 patients (213 male, age 58.8±1.0 years) after successful PCI were involved into the trial. Patients with clinical signs of the vitamins deficiency were not included. Patients were randomly assigned to receive combination of FA (0.6 mg/day), B₁₂ (10 µg/day), and B₆ (4 mg/day) vitamins along with the conventional therapy (n=97) or the conventional therapy only (n=167) for 20 months. The groups were comparable in age, gender and prevalence of coronary risk factors. Composite endpoint was defined as cardiovascular death, acute coronary syndrome, stroke or transient ischemic attack and need for coronary/carotid revascularization.

Results. The vitamins prescription to all of the patients did not reduce composite endpoint incidence according to multivariable regression analysis (RR 0.7; 95%CI 0.4-1.4; p=0.3). Subgroup analysis showed significantly lower composite endpoint incidence in patients who received vitamins and had initially low B₁₂ blood level (<260 pg/ml) as compared to the control group (RR 0.09; 95%CI 0.01-0.9; p=0.04).

Conclusion. Treatment with FA, B₆ and B₁₂ vitamins improves prognosis after PCI in patients with initially low blood vitamin B₁₂ level.

Key words: homocysteine, folic acid, vitamin B₁₂, percutaneous coronary intervention.

Rational Pharmacother. Card. 2011;7(5):524-535

Медикаментозная коррекция гипергомоцистеинемии и прогноз пациентов после плановых чрескожных коронарных вмешательств

О.О. Шахматова^{1*}, А.Л. Комаров¹, А.Н. Самко¹, Т.И. Коткина¹, Д.В. Ребриков^{2,3}, А.Д. Деев⁴, Е.П. Панченко¹

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

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

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

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

В настоящее время использование витаминов B₆, B₁₂ и фолиевой кислоты (ФК) для профилактики сердечно-сосудистых осложнений считается неоправданным. Многие исследователи объясняют негативные результаты крупных испытаний очень высокими используемыми дозами витаминов, а также действующей во многих странах государственной программой обогащения продуктов ФК. Как известно, в РФ дефицит ФК и витамина B₁₂ в популяции очень распространен.

Цель. Изучить влияние физиологических (близких к суточной потребности) доз витаминов B₆, B₁₂ и ФК на долгосрочный прогноз пациентов со стабильной ишемической болезнью сердца, перенесших чрескожное коронарное вмешательство (ЧКВ).

Материал. В исследование были включены 264 пациента (213 мужчин, возраст 58.8±1.0 лет) после успешного ЧКВ. Не включали пациентов с клиническими признаками дефицита витаминов. Пациенты были randomизированы в группу стандартной терапии или стандартной терапии + ФК (0.6 мг/сут), витамин B₁₂ (10 мкг/сут), витамин B₆ (4 мг/сут). Группы были сравнимы по основным параметрам. Длительность наблюдения составила 20 мес. Комбинированная конечная точка включала в себя сердечно-сосудистую смерть, острые коронарные синдромы, нарушения мозгового кровообращения, потребность в коронарной/каротидной реваскуляризации.

Результаты. По результатам многофакторного регрессионного анализа назначение витаминов всем пациентам не приводило к снижению частоты комбинированной конечной точки (ОР 0.7; 95% ДИ 0.4-1.4; p=0.3). Анализ подгрупп показал, что частота комбинированной конечной точки была значительно ниже у пациентов, получающих терапию витаминами, в сравнении с группой контроля при условии исходно сниженного уровня витамина B₁₂ <260 нг/мл (ОР 0.09; 95% ДИ 0.01-0.9; p=0.04).

Выводы. Терапия витаминами B₆, B₁₂ и ФК улучшает прогноз после планового ЧКВ у пациентов с исходно сниженным уровнем витамина B₁₂ в крови.

Ключевые слова: гомоцистеин, фолиевая кислота, витамин B₁₂, чрескожное коронарное вмешательство.

РФК 2011;7(5):524-535

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

Author's information:

Olga O. Shakhmatova - PhD, MD, Junior research associate, Russian Cardiology Research and Production Complex

Andrey L. Komarov - PhD., MD, Senior research associate, the same Complex

Anatoly N. Samko - PhD., MD, Professor, Head of the radiologic-endovascular treatment methods laboratory, the same Complex

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

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 atherosclerosis clinical problems laboratory, the same Complex

Сведения об авторах:

Шахматова Ольга Олеговна – к.м.н., м.н.с. Российского кардиологического научно-производственного комплекса

Комаров Андрей Леонидович – к.м.н., с.н.с. того же комплекса

Самко Анатолий Николаевич – д.м.н., проф., руководитель лаборатории рентгено-эндоваскулярных методов лечения того же комплекса

Коткина Татьяна Ивановна – руководитель клинико-диагностической лаборатории 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

Деев Александр Дмитриевич - к.физ.-мат.н., руководитель лаборатории биостатистики Государственного Научно-исследовательского центра профилактической медицины

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

“Homocysteine” theory of atherosclerosis was firstly suggested by McCully in 1969 on the base of early signs of atherothrombosis found in children with inherited disorder of homocysteine metabolism – homocysteinuria [1]. The first reports on association between ischemic heart disease (IHD) and homocysteine metabolism impairment in the general population appeared in 1976 [2]. By the end of the 90th years of the 20th century there was a large amount of data from observational studies demonstrating significance of this metabolite as an independent risk factor for cardiovascular diseases (CVD) [3-5]. This promoted a few large prospective trials aimed to evaluate the influence of homocysteine-lowering therapy with folic acid (FA), B₆ and B₁₂ vitamins on CVD patient’s prognosis. Several controlled trials with these vitamins use demonstrated decreased risk of some vascular complications (at least, ischemic stroke [6] and necessity of repeated revascularization after percutaneous coronary intervention [7]). However data of some other randomized clinical trials turned out to be discouraging [8-10]. As the result prescription of high doses of B₆, B₁₂ vitamins and FA for adverse outcomes prevention in patients at high cardiovascular risk is considered to be unjustified.

Some researchers point out important particularities of these clinical studies design which could influence their results [11, 12]. These studies involved patients from the USA and Western Europe who have low prevalence of the vitamins deficiency (particularly due to the FA fortification programme). In other words these patients did not have substrate for the intervention. Apparently extrapolation of these studies results to population with the poorer alimentation seems to be incorrect. Unfortunately, Russian population belongs to this particular category: according to our data incidence of FA deficiency in patients with stable IHD exceeds 50% [13]. Besides, protocols of majority of the studies provided use of too high non-physiological doses of vitamins, which could cause proatherogenic effect. So, one can suppose that prescription of lower (physiological) doses of the vitamins as well as more strict selection of patients for treatment will lead to success.

The aim of the study was to evaluate the effect of physiological (approximate to daily maintenance) doses of B₆, B₁₂ vitamins and FA on the long-term prognosis in patients with stable IHD undergone elective percutaneous coronary intervention (PCI).

Material and methods

Patients over 35 who had undergone successful elective PCI during previous 7 days were enrolled into the prospective study. All patients signed an informed con-

«Гомоцистеиновая» теория атеросклероза впервые была сформулирована McCully в 1969 г. на основании ранних признаков атеротромбоза, выявленных у детей, страдающих врожденным нарушением метаболизма гомоцистеина – гомоцистеинурией [1]. В 1976 г. появились первые сообщения о взаимосвязи нарушений метаболизма гомоцистеина и ишемической болезни сердца (ИБС) в общей популяции [2]. К концу 90-х годов прошлого века накопились данные большого количества обсервационных исследований, демонстрирующие значимость этого метаболита как независимого фактора риска сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) [3-5]. Это инициировало сразу несколько крупных проспективных исследований, направленных на изучение влияния гомоцистеин-снижающей терапии витаминами B₆, B₁₂ и фолиевой кислотой (ФК) на прогноз пациентов с ССЗ. В ряде контролируемых испытаний было показано, что использование этих витаминов может способствовать снижению риска таких сосудистых осложнений, как ишемический инсульт [6] и потребность в повторной реваскуляризации, после чрескожного коронарного вмешательства [7]. Однако результаты других достаточно крупных рандомизированных клинических исследований оказались разочаровывающими [8-10]. В итоге использование высоких доз витаминов B₆, B₁₂ и ФК для профилактики неблагоприятных исходов у больных с повышенным риском осложнений атеросклероза считается неоправданным.

Ряд исследователей отмечают существенные особенности дизайна этих клинических испытаний, которые могли повлиять на их результат [11, 12]. Так, в проведенных исследованиях принимали участие пациенты США и Западной Европы, среди которых распространность дефицита назначаемых витаминов невелика (в том числе вследствие программы по обогащению продуктов питания ФК), т.е. у этих больных отсутствовал субстрат для вмешательства. По-видимому, экстраполировать результаты этих исследований на менее благополучные по условиям питания популяции не следует. К сожалению, российская популяция относится именно к такой категории: по нашим данным, распространность сниженного уровня ФК у пациентов со стабильной ИБС превышает 50% [13]. Кроме того, в рамках большинства контролируемых испытаний использовались крайне высокие, нефизиологичные дозы витаминов, которые могли оказывать проатерогенное действие. Эти соображения дают основания предполагать, что при использовании более низких («физиологичных») доз витаминов, а также при более строгом отборе больных для корректирующих вмешательств успех будет достигнут.

Целью данного исследования было изучить влияние физиологичных (близких к суточной потребности) доз витаминов B₆, B₁₂ и ФК на долгосрочный прогноз пациентов со стабильной ИБС, перенесших чрескожное коронарное вмешательство (ЧКВ).

Материал и методы

В исследование на проспективной основе включались пациенты старше 35 лет, которым в течение предшествующих

Table 1. Study exclusion criteria

Табл. 1. Критерии исключения из исследования

1. General / Общие

- Acute coronary syndrome <1 month ago / Острый коронарный синдром менее 1 мес назад
- Angina pectoris, IV functional class / Стенокардия IV функционального класса
- Coronary artery bypass grafting or revascularization in other vascular system <2 months ago / Операция коронарного шунтирования или реваскуляризация в другом сосудистом бассейне менее 2 мес назад
- Left ventricular ejection fraction <35% / Фракция выброса левого желудочка менее 35%
- Severe organs dysfunction / Тяжелые нарушения функций органов

2. Conditions invariably resulting in homocysteine level change / Состояния, заведомо приводящие к изменению уровня гомоцистеина

- Plasma creatinine level >160 μmol/l / Креатинин плазмы >160 мкмоль/л
- Hepatic failure / Печеночная недостаточность
- Thyroid hypo- or hyperfunction / Гипо- или гиперфункция щитовидной железы
- Hyperproliferative disorders (oncologic or connective tissue diseases) / Гиперпролиферативные состояния (онкологические заболевания или коллагенозы)
- Some drugs intake within 30 days before including in the study* / Прием ряда лекарственных препаратов за 30 сут до включения в исследование*

3. Suspected folate or B₁₂ vitamin deficiency / Предполагаемый дефицит фолата или витамина B₁₂

- Clinical signs of folic acid or B₁₂ vitamin deficiency / Клинические признаки дефицита фолиевой кислоты или витамина B₁₂
- Anemia (Hb <120 g/l in men and <110 g/l in women) / Анемия (Hb <120 г/л у мужчин, <110 г/л у женщин)
- Gastrointestinal diseases with absorption impairment (gastrectomy, gastric resection, ileac resection, Crohn's disease, Whipple's disease, intestinal tuberculosis, atrophic gastritis) / Заболевания желудочно-кишечного тракта с нарушением всасывания (гастрэктомия, резекция желудка, резекция подвздошной кишки, болезнь Крона, болезнь Уиппла, туберкулез кишечника, атрофический гастрит)
- Diseases with slow intestinal transit, bacterial overgrowth and competitive B₁₂ vitamin absorption (partial small-bowel obstruction – strictures, diverticules, fistulas, blind loop; small-bowel pseudo-obstruction – amyloidosis, diffuse scleroderma) / Заболевания, сопровождающиеся замедлением пассажа кишечного содержимого, избыточным размножением микрофлоры и конкурентным поглощением витамина B₁₂ (частичная непроходимость тонкой кишки – стриктуры, дивертикулы, свищи, слепая петля; псевдообструкция тонкой кишки – амилоидоз, системная склеродермия)
- Strict vegetarianism / Строгое вегетарианство

*Multivitamins, theophyllins, fibrates, niacin, bile acid sequestrants, oral contraceptives, anticonvulsants, antifolates, levodopa, ciclosporin A, sulfasalazine, isoniazide / *Поливитамины, теофилины, фибраты, ниацин, сектвестранты желчных кислот, оральные контрацептивы, противосудорожные препараты, антифолаты, леводопа, циклоспорин А, сульфасалазин, изониазид

sent. The study protocol was approved by the local Ethics committee.

The exclusion criteria were the factors which could influence homocysteine level (Table 1). Endovascular treatment was performed by the conventional techniques. PCI was accompanied with pharmacotherapy in accordance to international guidelines (ACC/AHA/SCAI, 2005) acting at the time. After PCI patients were prescribed aspirin, clopidogrel, statins and, if necessary ACE inhibitors and β-blockers.

All patients were examined to detect traditional CVD risk factors and atherosclerotic lesions of the other vascular systems.

Homocysteine, FA and B₁₂ vitamin plasma levels were measured with appropriate commercial assay kits AxSYM and «AxSYM System» device, Abbott.

Taking into account the recent progress of pharmacogenetics we hypothesized that efficacy of vitamins supplementation can depend on carriership of gene polymorphisms which influence homocysteine level. Samples genotyping for allele variants of the genes encoding for methylenetetrahydrofolate reductase MTHFR (C677T), MTHFR (A1298C), methionine synthase MTR (A2756G), methionine synthase-reductase MTRR

7 сут было выполнено успешное плановое ЧКВ. Все пациенты подписали информированное согласие. Протокол исследования был одобрен локальным этическим комитетом. Критериями исключения являлись факторы, заведомо влияющие на уровень гомоцистеина (табл. 1). Эндоваскулярное лечение проводилось с применением стандартной техники. Медикаментозное сопровождение ЧКВ проводилось в соответствии с действующими на момент процедуры международными рекомендациями (ACC/AHA/SCAI, 2005). После эндоваскулярного вмешательства пациентам был рекомендован прием аспирина, клопидогрела, статинов, при наличии показаний – ингибиторов АПФ и бета-блокаторов.

Все больные на этапе включения в исследование прошли клинико-инструментальное обследование с целью выявления классических факторов риска ССЗ и атеросклеротического поражения других сосудистых бассейнов.

Уровень гомоцистеина, ФК и витамина B₁₂ крови изменился с использованием соответствующих коммерческих наборов реактивов AxSYM на приборе «AxSYM System», Abbott.

Принимая во внимание последние успехи фармакогенетики, мы предположили, что эффективность терапии витаминами может зависеть от носительства полиморфизма

(A66G) and transcobalamin TCN (C776G) was performed by the method of allele-specific polymerase chain reaction (PCR) with "real time" detection of reaction products accumulation (on the base of "DNA-Technology" Research and Production Company).

The patients who had undergone PCI during 7 previous days were randomized into two groups at a ratio of 1:1.5 by the method of sealed envelopes. The patients of the first group (n=97) received FA 0.6 mg/day, B₆ vitamin 4 mg/day and B₁₂ vitamin 10 µg/day (2 pills of "Vitabs cardio", produced by CJSC "Altai-vitamins") along with the conventional treatment. These FA and vitamins dosages are the most approximate to the human daily maintenance, and they account inevitable wastage during active ingredients absorption. The patients of the second group (n=167) received the conventional treatment only.

The follow-up period was 20 months. The following cardiovascular events were registered: cardiovascular death, myocardial infarction, unstable angina pectoris, ischemic stroke, transient ischemic attack, peripheral arterial thrombosis, need of revascularization in the main vascular systems (coronary bypass, PCI, carotid endarterectomy, lower limbs arterial revascularization). We estimated both unfavorable events which had occurred during the follow-up for the first time and the recurrent endpoints.

Statistical analysis of the data and their redaction were conducted by the SAS (Statistical Analysis System) (6.12 version). For descriptive characteristics of studied variables (frequencies, distributions, quintiles, mean and standard errors) appropriate SAS methods were used (MEANS, FREQ, SUMMARY, UNIVARIATE). Proportional-hazards regression model (Cox model, realized in SAS PROC PHREG procedure) was used for estimation of survival rate, vitamins supplementation efficacy and detection of prognostic significance of various indices (demographic, clinical, angiographic, biochemical and genetic). Significance of tested variables was evaluated by Wald χ-square asymptotic test.

Results

A total of 264 patients were enrolled into the study. There was high prevalence of IHD risk factors in the both groups. Significant distinctions between them were absent (Table 2).

Patients with one-vessel coronary lesion prevailed in the both groups (45.4% in the first group and 46.1% - in the second one). In a number of cases interventions were performed in patients with B type (45.4% and 43.4%; p=0.75) and C type stenosis (18.6% and 21.1%; p=0.62) which reflects a high cardiovascular risk in the examined population. As a rule 1-2 stents were deployed. More than a half of the patients had

genes, влияющих на уровень гомоцистеина. Генотипирование образцов по аллельным вариантам генов, кодирующих метилентетрагидрофолатредуктазу MTHFR (C677T), MTHFR (A1298C), метионинсинтазу MTR (A2756G), метионин-синтазу-редуктазу MTRR (A66G) и транскобаламин (TCN C776G) проводили методом аллель-специфичной полимеразной цепной реакции (ПЦР) с определением накопления продуктов реакции «в реальном времени» (на базе НПФ «ЗАО ДНК-Технология»).

В течение 7 сут после ЧКВ пациенты были рандомизированы методом конвертов в 2 группы в соотношении 1:1.5. Первая группа витаминотерапии (n=97), в которой пациенты с момента рандомизации помимо стандартной терапии получали ФК 0,6 мг/сут, витамин B₆ 4 мг/сут и витамин B₁₂ 10 мкг/сут (2 таблетки «Витабс кардио», производитель – ЗАО «Алтай-витамины»). Необходимо подчеркнуть, что указанная доза витаминов является наиболее близкой к суточной потребности человека, но учитывает неизбежные потери при всасывании препарата. Вторая контрольная группа (n=167), в которой пациенты получали только стандартную терапию.

Период наблюдения за больными составил 20 мес. Регистрировали следующие неблагоприятные события: сердечно-сосудистую смерть, инфаркт миокарда, нестабильную стенокардию, ишемический инсульт, транзиторную ишемическую атаку, периферический артериальный тромбоз, потребность в реваскуляризации в основных сосудистых бассейнах (коронарное шунтирование, ЧКВ, каротидная эндартерэктомия, реваскуляризация артерий нижних конечностей). Анализировали как впервые произошедшие за период наблюдения неблагоприятные события, так и рекурентные (повторные) конечные точки.

Статистический анализ данных и их редактирование проводились в системе SAS (Statistical Analysis System) (версия 6.12). Для получения описательных характеристик изучаемых переменных (частот, распределений, квинтилей, средних и стандартных ошибок) использовались соответствующие процедуры SAS (MEANS, FREQ, SUMMARY, UNIVARIATE). Для моделирования выживаемости, оценки эффективности витаминотерапии и определения прогностически значимых показателей (демографических, клинических, ангиографических, биохимических и генетических) использовали регрессионную модель пропорционального риска (Кокса), реализованную в процедуре SAS PROC PHREG. Значимость тестируемых переменных определяли с помощью асимптотического критерия χ-квадрат Вальда.

Результаты

Всего в исследование были включены 264 пациента. В целом отмечали высокую распространенность факторов риска ИБС в обеих группах, достоверных различий между которыми выявлено не было (табл. 2).

В обеих группах преобладали пациенты с однососудистым поражением коронарного русла (45,4% в группе 1 и

Table 2. Demographic and clinical characteristics of the patients
Табл. 2. Демографические и клинические характеристики пациентов

Index / Показатель	Group 1/Группа 1	Group 2/Группа 2	p
A total number of patients (men/women), n / Количество больных (муж/жен), n	97 (75/22)	167 (138/29)	0.29
Age, years (M±m) / Возраст, годы (M±m)	58.8±1.0	57.3±0.7	0.21
Single living patients, % / Пациент живет один, %	6.3	5.5	0.8
Body mass index, kg/m ² (M±m) / Индекс массы тела, кг/м ² (M±m)	28.6±0.4	29.1±0.3	0.38
Cholesterol, mmol/l (M±m) / Холестерин, ммоль/л (M±m)	4.8±0.1	4.9±0.1	0.36
Triglycerides, mmol/l (M±m) / Триглицериды, ммоль/л (M±m)	1.8±0.1	1.9±0.1	0.7
Creatine clearance, ml/min (M±m) / Клиренс креатинина, мл/мин (M±m)	93.0±2.9	96.8±2.2	0.3
Smoking at the present day / in anamnesis, % / Курение в настоящее время/в анамнезе, %	22.9/43.8	27.1/33.7	0.27
Hyperlipidemia, % / Гиперлипидемия, %	97.9	98.2	0.8
Arterial hypertension, % / Артериальная гипертония, %	90.7	82.0	0.06
Diabetes mellitus, % / Сахарный диабет, %	14.4	16.8	0.60
MI ≥1 month ago, % / ИМ ≥1 мес, %	53.6	55.7	0.74
CABG ≥2 months ago, % / КШ ≥2 мес, %	2.1	6.6	0.1
PCI ≥2 months ago, % / ЧКВ≥2 мес, %	18.6	19.2	0.35
Left ventricular ejection fraction, % (M±m) / Фракция выброса левого желудочка, % (M±m)	56.5±0.66	56.4±0.51	0.9
Previous stroke, % / Инсульт в анамнезе, %	5.2	3.6	0.54
Previous TIA, % / ТИА в анамнезе, %	1	3.6	0.25
Carotid endarterectomy / carotid arteries stenting ≥2 months ago, % / Каротидная эндартерэктомия/стентирование сонных артерий ≥2 мес назад, %	0	1.2	0.28
Ankle-brachial index of systolic blood pressure <0.9, % / Лодыжечно-плечевой индекс sistолического артериального давления <0,9, %	4.1	8.9	0.37

undergone endovascular intervention of the left anterior descending (LDA) artery. The method of direct stenting was often used (27.8% and 27.3%; p=0.92). Bare metal stents (in some cases together with drug-eluting ones) were deployed in 15.5% and 20.6% of patients in the first and the second group respectively (p=0.3). Every fifth patient had undergone balloon angioplasty without stent deployment. This manipulation was applied along with stent deployment, almost always in case of large lateral branches entrances lesions, often through stent cells or by "kissing" technique. The complete revascularization was not achieved on the average in 38.6% of the patients. Totally both groups were comparable by the basic characteristics.

High prevalence of allele variants of the genes encoding for homocysteine metabolism was detected in the process of genotyping: more than 50% of the patients shown at least one variant allele of each gene.

Patients of the tested and control groups did not distinguish in initial levels of homocysteine (15.7±0.9 vs 15.4±0.7 μmol/l; p=0.84), folate (7.7±0.4 vs 8.2±0.3 ng/ml; p=0.27) and cobalamin (380.7±18.3 vs 385.8±14.0 pg/ml; p=0.83).

By the end of the study 95 patients of 97 initially

undergone endovascular intervention of the left anterior descending (LDA) artery. The method of direct stenting was often used (27.8% and 27.3%; p=0.92). Bare metal stents (in some cases together with drug-eluting ones) were deployed in 15.5% and 20.6% of patients in the first and the second group respectively (p=0.3). Every fifth patient had undergone balloon angioplasty without stent deployment. This manipulation was applied along with stent deployment, almost always in case of large lateral branches entrances lesions, often through stent cells or by "kissing" technique. The complete revascularization was not achieved on the average in 38.6% of the patients. Totally both groups were comparable by the basic characteristics.

46,1%, в группе 2). Нередко вмешательства проводили на стенозах типа В (45,4% и 43,4%, p=0,75) и типа С (18,6% и 21,1%, p=0,62), что отражает высокий риск сердечно-сосудистых осложнений в изучаемой популяции. Чаще проводили установку 1-2 стентов. Эндоваскулярное вмешательство на передней нисходящей артерии (ПНА) проводили более чем у половины пациентов. Часто применяли методику прямого стентирования (27,8% и 27,3%; p=0,92). Голометаллические стенты были имплантированы 15,5% пациентов группы 1 и 20,6% пациентов группы 2 (p=0,3), в том числе наряду со стентами с лекарственным покрытием. Баллонная ангиопластика без имплантации стента была выполнена каждому пятому пациенту. Эту процедуру применяли наряду с имплантацией стентов, практически всегда выполняли на устьевых поражениях крупных боковых ветвей и зачастую проводили через ячейки стентов или по методике «kissing». В среднем у 38,6% пациентов не удалось достичь полной реваскуляризации. В целом группы витаминоtherapy и контроля оказались сравнимы по основным характеристикам.

По результатам генотипирования была выявлена высокая распространенность аллельных вариантов генов, продукты которых принимают участие в метаболизме гомоцистеина: по крайней мере, 1 вариантный аллель по каждо-

Table 3. Atherothrombotic events within 20-month follow-up

Табл. 3. Атеротромботические события за 20 мес наблюдения

Unfavorable events / Неблагоприятные события	A number of patients, n (%) / Количество больных, n (%)		p
	Group 1 / Группа 1 (n=97)	Group 2 / Группа 2 (n=164)	
Sudden cardiovascular death / Внезапная сердечно-сосудистая смерть	0	1 (0.6)	0.9
All the thrombotic complications (TC) / Все тромботическими осложнения (ТО):	11 (11.3)	17 (10.4)	0.81
MI (fatal/nonfatal) / ИМ (фатальный/нефатальный)	0/1 (1)	1 (0.6)/4(24)	0.3
Unstable angina pectoris / Нестабильная стенокардия	6 (6.2)	8 (4.9)	0.65
Ischemic stroke / Ишемический инсульт	1 (1)	2 (1.2)	0.9
TIA / ТИА	3 (3.1)	1 (0.6)	0.12
Revascularization in the main vascular systems /			
Реваскуляризация в основных сосудистых бассейнах:	4 (4.1)	16 (9.8)	0.1
PCI / ЧКВ	3 (3.1)	12 (7.3)	0.16
CABG / КШ	0	1 (0.6)	0.9
Carotid endarterectomy / Каротидная эндартерэктомия	1 (1)	2 (1.2)	0.9
Femoropopliteal bypass / Бедренно-подколенное шунтирование	0	1 (0.6)	0.9
Composite endpoint: all the TC + all the revascularizations /			
Комбинированная конечная точка: все ТО + все реваскуляризации	15 (15.5)	33 (20.1)	0.35

MI – myocardial infarction, TIA – transient ischemic attack, PCI – percutaneous coronary intervention, CABG – coronary artery bypass grafting

ИМ – инфаркт миокарда, ТИА – транзиторная ишемическая атака, ЧКВ – чрескожное коронарное вмешательство, КШ – коронарное шунтирование

included ones continued vitamins intake (one patient refused to take drug and another one stopped the treatment because of skin itch).

Table 3 summarizes by groups the incidence of thrombotic complications and revascularization episodes in the main vascular systems. In univariate analysis the compared groups did not distinguish significantly in the rate of the composite endpoint (cardiovascular death + acute coronary syndrome + stroke + the main vascular systems revascularization). Fig.1 demonstrates survival curves without unfavorable events.

To take into account a possible influence of clinical, biochemical and genetic factors on vitamins supplementation efficacy Cox proportional-hazards regression model was used. For stepwise discriminatory analysis indices with $p < 0.2$ value according to the results of univariate analysis were included along with the fact of vitamins intake and obviously significant indices (gender, age). We did not include such parameters as levels of homocysteine, cobalamin and FA in the multivariate model, because of medical correction of these factors in some of the examined patients. In accordance to multivariate data analysis routine prescription of the vitamins to all the patients undergone PCI did not improve cardiovascular prognosis (Fig.2).

The following independent predictors of unfavorable prognosis in patients undergone elective PCI were revealed (Fig.2): single living, advanced invalidity (I or II group) before retirement age, balloon angioplasty without stenting, carriership of two genotypes - TCN 776 (CC) and MTRR 66 (AA). On the contrary, such parameters as intervention at the LDA artery,

му из генов встречался более чем у 50% пациентов.

По исходному уровню гомоцистеина ($15,7 \pm 0,9$ против $15,4 \pm 0,7$ мкмоль/л; $p=0,84$), фолата ($7,7 \pm 0,4$ против $8,2 \pm 0,3$ нг/мл; $p=0,27$) и кобаламина ($380,7 \pm 18,3$ против $385,8 \pm 14,0$ пк/мл; $p=0,83$) сравниваемые группы между собой не различались.

К моменту окончания исследования 95 пациентов из 97 первоначально включенных продолжали принимать витаминотерапию (один пациент отказался от приема препарата, другой прекратил прием витаминов в связи с возникновением кожного зуда).

Частота тромботических осложнений, а также эпизодов реваскуляризации в основных сосудистых бассейнах по группам представлена в табл. 3. По результатам однофакторного анализа сравниваемые группы достоверно не различались по частоте комбинированной конечной точки (сердечно-сосудистая смерть + острый коронарный синдром + нарушения мозгового кровообращения + реваскуляризации в основных сосудистых бассейнах). На рис. 1 представлены кривые выживаемости без развития неблагоприятных событий.

Для учета возможного влияния клинических, биохимических или генетических факторов на эффективность витаминотерапии была использована регрессионная модель пропорционального риска Кокса. В пошаговый дискриминантный анализ помимо факта лечения витаминами и заранее значимых показателей (пол, возраст) были включены признаки, отобранные в однофакторном анализе со значением $p < 0,2$. Мы не включали в многофакторную модель такие параметры, как уровень гомоцистеина, кобаламина и ФК, т.к. у части анализируемых пациентов ($n=97$) проводили медикаментозное вмешательство, направлен-

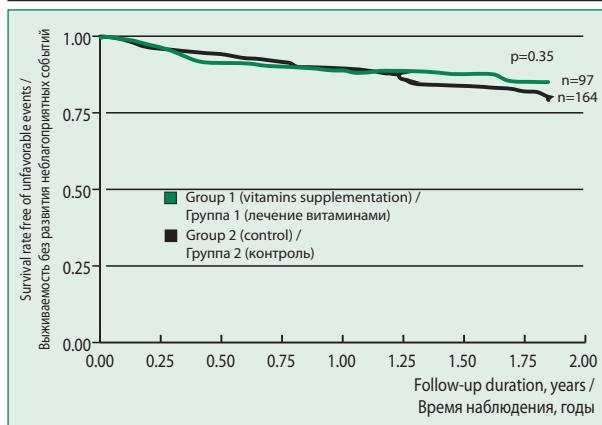


Fig. 1. Survival curves without unfavorable events occurring

Рис. 1. Кривые выживаемости без развития неблагоприятных событий

achievement of the complete revascularization, optimal total length of deployed stents from 23 to 33 mm, MTHFR 1298 (CC) carriership were associated with significant reduction in cardiovascular risk.

In case of nonfatal unfavorable event a patient was not excluded from the study and was observed within all twenty months. This allowed evaluation of so-called recurrent unfavorable events rate that took place during the whole follow-up period. We registered 19 events in 15 patients of the first group (including 6 revascularizations in the main vascular systems) and 48 events in 33 patients of the control group (including 26 revascularizations).

At the present time calculation of the ratio of unfavorable events number to an individual patient's follow-up duration [M/t (years)] is considered as the most accurate method of recurrent endpoints evaluation. Repetition factor of thrombotic episodes did not distinguish significantly in the both groups, while the rate of revascularizations in the main vascular systems for 1 patient

ное на коррекцию этих факторов. По данным многофакторного анализа, рутинное назначение витаминов всем пациентам после ЧКВ не приводило к улучшению прогноза в отношении развития сердечно-сосудистых осложнений (рис. 2).

Независимыми предикторами неблагоприятного прогноза у пациентов, перенесших ЧКВ, являются следующие признаки (рис. 2): одинокое проживание, инвалидность I-II группы до достижения пенсионного возраста, проведение баллонной ангиопластики без стентирования, а также носительство двух генотипов – TCN 776 (CC) и MTRR 66 (AA). Напротив, такие параметры, как вмешательство на передней нисходящей артерии, достижение полной реваскуляризации, оптимальная суммарная длина имплантированных стентов от 23 до 33 мм и носительство генотипа MTHFR 1298 (CC), ассоциировались с достоверным снижением риска неблагоприятных сердечно-сосудистых эпизодов.

После наступления нефатального неблагоприятного события пациента не исключали из исследования, а продолжали наблюдать в течение всех 20 мес. Это позволило оценить частоту так называемых «рекуррентных» (повторных) неблагоприятных событий, произошедших в течение всего срока наблюдения. В группе витаминотерапии всего произошло 19 событий у 15 пациентов (из них 6 – процедуры реваскуляризации в основных сосудистых бассейнах), в группе контроля – 48 событий у 33 пациентов (26 реваскуляризаций).

В настоящее время в качестве наиболее точного метода оценки повторных конечных точек принято использовать отношение количества неблагоприятных событий, перенесенных пациентом, к продолжительности его индивидуального срока наблюдения [M/t (годы)]. Кратность тромботических эпизодов в двух группах достоверно не различалась, тогда как частота реваскуляризаций в основных сосудистых бассейнах на 1 чел/год была в 3 раза меньше в группе витаминотерапии в сравнении с группой контроля (рис. 3).

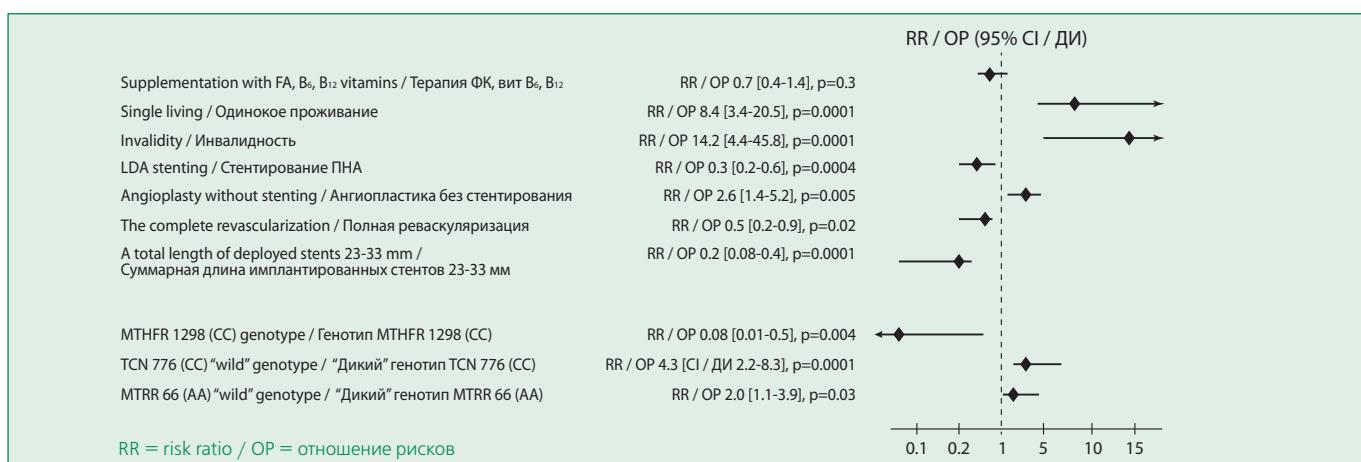


Fig. 2. Predictors for cardiovascular complications in patients after PCI in accordance to multivariate analysis data

Рис. 2. Предикторы развития сердечно-сосудистых эпизодов у пациентов, перенесших ЧКВ, по данным многофакторного анализа

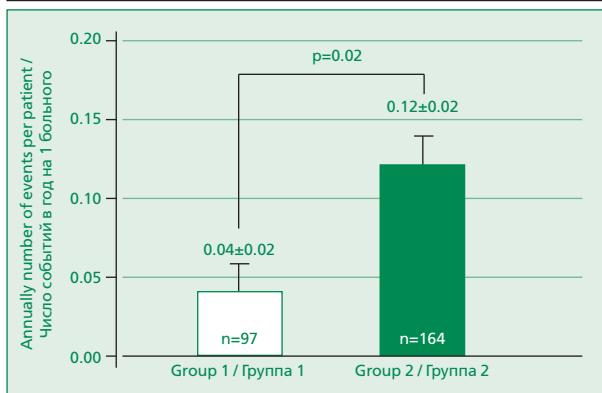


Fig. 3. An annually number of revascularizations in the main vascular systems per one patient in accordance with prospective follow-up findings

Рис. 3. Количество реваскуляризаций в основных сосудистых бассейнах на 1 пациента в год, по результатам проспективного наблюдения

per year was 3 times less in the group of vitamins supplementation as compared to the control one (Fig.3).

Another aim of our study was a search for patient subgroups in which vitamins supplementation could be more effective than in the whole examined cohort. Along with the basic clinical parameters we tested factors affecting homocysteine level (including carriership of polymorphisms of the genes involved in homocysteine metabolism). The cobalamin level turned out to be the only revealed factor which influenced significantly vitamins supplementation efficacy. The incidence of the composite endpoint among patients of the first quintile by cobalamin level distribution (less than 260 pg/ml) was significantly higher in the control group as compared to the group of vitamins intake (Fig.4). At the same time an average cobalamin levels in the first quintiles of the both groups did not differ significantly

Следующей задачей работы был поиск подгрупп пациентов, в которых витаминотерапия могла быть более эффективной, чем во всей исследованной когорте. Помимо основных клинических параметров тестирували также факторы, влияющие на уровень гомоцистеина (включая носительство полиморфизмов генов, принимающих участие в его метаболизме). Единственным выявленным фактором, оказывающим значимое влияние на эффективность терапии витаминами, оказался уровень кобаламина. Частота комбинированной конечной точки среди пациентов, составлявших первый квинтиль распределения по уровню кобаламина (менее 260 пг/мл), в группе контроля была достоверно выше, чем в группе лечения витаминами (рис. 4). При этом среднее значение уровня кобаламина в первых квинтилях обеих групп достоверно не различалось ($189,7 \pm 14,5$ против $195,1 \pm 7,5$ пг/мл; $p=0,7$). Признак «лечение витаминами пациентов, составляющих первый квинтиль распределения кобаламина», был включен в многофакторную модель пропорционального риска Кокса, описанную выше. Было показано, что прием витаминов больными с низким кобаламином (<260 пг/мл) значительно снижает риск неблагоприятных исходов (комбинированной конечной точки: сердечно-сосудистая смерть + острый коронарный синдром + нарушение мозгового кровообращения + реваскуляризация в основных сосудистых бассейнах) у этой категории пациентов ($OP\ 0,09$, [95% ДИ $0,01-0,9$]; $p=0,04$). Остальные параметры многофакторной модели сохраняют свою значимость (рис. 5).

Обсуждение

В соответствии с основными документами по вопросам нарушения метаболизма гомоцистеина и его возможной коррекции, опубликованными в Западной Европе и США в последнее время, рекомендации в этой области можно суммировать следующим образом [14]: 1) определение уров-

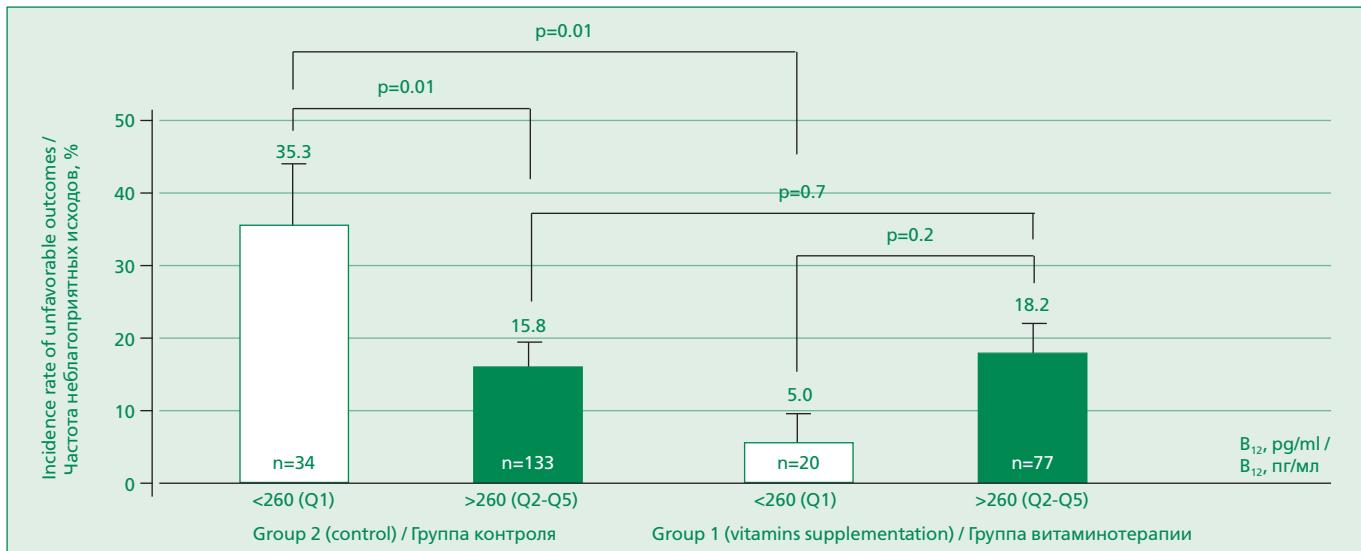


Fig. 4. The incidence rate of unfavorable outcomes depending on the initial cobalamin level

Рис. 4. Частота неблагоприятных исходов в зависимости от исходного уровня кобаламина

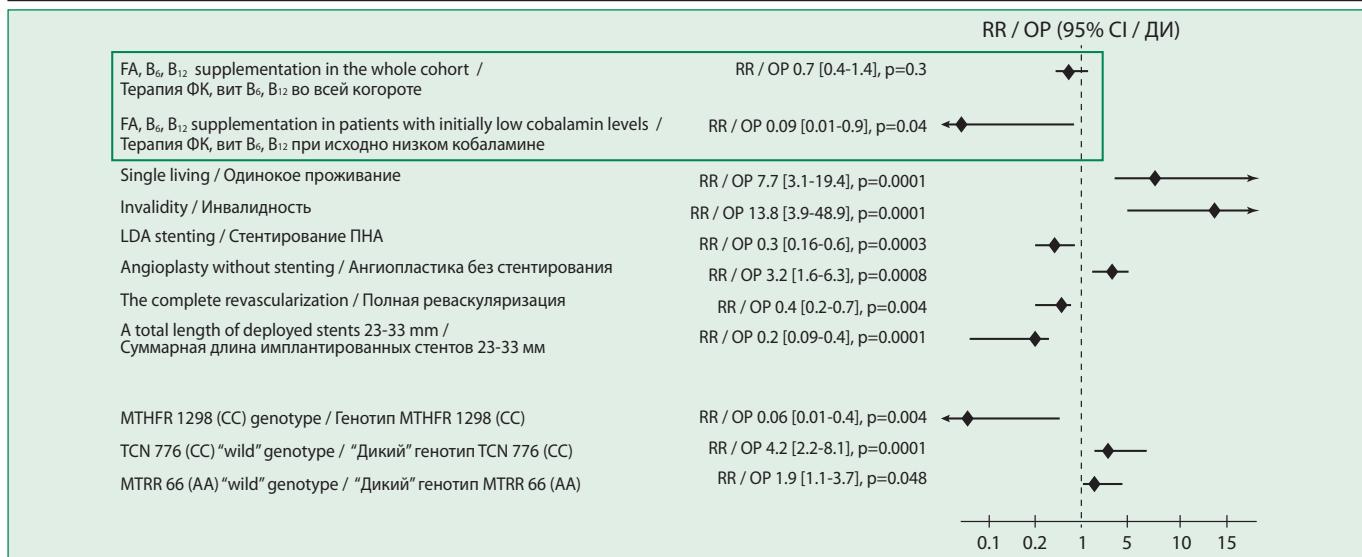


Fig. 5. Clinical efficacy of FA, B₆ and B₁₂ vitamins supplementation in patients with initially low cobalamin level after elective PCI in accordance with multivariate analysis data

Рис. 5. Клиническая эффективность терапии витаминами B₆, B₁₂ и ФК после планового ЧКВ у пациентов с исходно сниженным уровнем кобаламина, по данным многофакторного анализа

(189.7±14.5 vs 195.1±7.5 pg/ml; p=0.7). We included the index "vitamins supplementation in the patients of the first quintile of cobalamin distribution" in the Cox proportional-hazards regression model, which was described above. Analysis shown that vitamins intake in patients with low cobalamin levels (<260 pg/ml) reduced significantly risk of unfavourable outcomes (composite endpoint: cardiovascular death + acute coronary syndrome + stroke + revascularization in the main vascular systems) (RR 0.09, [95% CI 0.01-0.9]; p=0.04). Other parameters of the multivariate model kept their significance (Fig. 5).

Discussion

In accordance to the principal documents recently published in the USA and Western Europe recommendations on homocysteine metabolism impairments and their correction, can be summarized as follows [14]: 1) homocysteine level evaluation is recommended only in case of IHD manifesting in the absence of the traditional CVD risk factors or in case of family history of early atherosclerosis onset; 2) routine vitamins prescription is not recommended, the diet rich in FA and vitamins of group B should be advised; 3) FA (0.5-5 mg/day) and B₁₂ vitamin (0.5-1 mg/day) therapy may benefit in high risk patients; 4) B₁₂ vitamin level should be detected before such treatment onset.

Particularities of the Russian IHD patient population do not allow entire extrapolation of these recommendations. The absence of the FA food fortification programme in Russian Federation, low social and economic status of many patients leading to the lack of animal origin ingredients in their ration, alcohol abuse

и гомоцистеина показано только в случае развития ИБС при отсутствии классических факторов риска ССЗ или в случае семейного анамнеза раннего развития атеросклероза; 2) рутинное назначение витаминов не показано, необходимо рекомендовать диету, богатую ФК и витаминами группы В; 3) терапия ФК (0,5-5 мг/сут) и витамином B₁₂ (0,5-1 мг/сут) может иметь преимущества у пациентов высокого риска; 4) до начала подобной терапии должен быть определен уровень витамина B₁₂.

Особенности российской популяции пациентов с ИБС не позволяют экстраполировать на нее эти рекомендации в полном объеме. Отсутствие в РФ программы обогащения 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 у этих пациентов рекомендаций по соблюдению диеты, богатой витаминами группы В. Кроме того, многие пациенты с ИБС сознательно ограничивают потребление продуктов животного происхождения в связи с соблюдением гиполипидемической диеты, что даже в благополучных по социально-экономическим показателям странах приводит к значимому повышению распространенности дефицита витамина B₁₂ [15]. Учитывая выявленную нами высокую частоту сниженного уровня витамина B₁₂ (9%) и ФК (55,5%) в выборке из российской популяции пациентов с ИБС [13], этим больным, вероятно, требуется медикаментозное восполнение потребности в витаминах. Поскольку среди пациентов с субклиническим дефицитом кобаламина синдром мальабсорбции встречается редко, большинству пациентов, по нашему мнению, достаточно этого витамина в дозах, соответствующих суточной потребности.

put in doubt the efficacy of vitamin B enriched diet recommendations in such patients. Besides, many IHD patients consciously limit themselves in products of animal origin because of lipid-lowering diet, which leads to significant increase in prevalence of B_{12} deficiency even in countries with social and financial well-being [15]. Taking into account high rate of B_{12} and FA deficiency (9 and 55.5%, respectively) revealed in our study in population sample of Russian IHD patients [13] supplementation with these vitamins appears to be useful in them. To our opinion cobalamin dosages corresponding to daily maintenance suffice majority of patients because malabsorption syndrome is rare in patients with subclinical deficiency of this vitamin.

There was not significant prognosis improvement in patients received vitamins when the first unfavorable event was taken into statistical analysis. Non-significant results may be due to insufficient number of the study participants. A number of registered unfavorable cardiovascular events was twice less than we expected in accordance to COURAGE study results [16]. The reason for distinctions in unfavorable outcome rate is probably related to longer period of clopidogrel intake in our study. While analyzing with a glance to recurrent unfavorable events patients received vitamin supplementation demonstrated significantly less repeat revascularization rate (OR 3.0; $p=0.02$). This probably can be explained by more cardiovascular episodes included into analysis due to recurrent events.

The Swiss Heart Study (2002) obtained the similar results [7]. The study enrolled 553 patients after successful angioplasty of at least one affected coronary artery segment (stenosis $\geq 50\%$). The treatment group patients received FA - 1 mg/day, B_{12} vitamin - 400 $\mu\text{g}/\text{day}$ and B_6 vitamin - 10 mg/day. Composite endpoint, which included mortality, nonfatal MI and the need for repeat revascularization, was estimated 6 and 12 months later. The group of homocysteine-lowering therapy as compared to the placebo group revealed less incidence of the composite endpoint after one year of the treatment (15.4 vs 22.8% respectively (RR 0.68; 95% CI 0.48-0.96; $p=0.03$) mainly because of frequency of the target vessel revascularization 9.9 vs 16.0%; RR 0.62; 95% CI 0.40-0.97; $p=0.03$). At the same time insignificant trend to mortality and nonfatal MI rate reduction was demonstrated.

Taking into account heterogeneity of the factors determining homocysteine level in Russian IHD patients [13], we suggested that vitamins supplementation can effect variously in different categories of patients. In other words, if the main reason for homocysteine level increase is the vitamins deficiency, their intake can be more effective than at hyperhomocysteinemia of another genesis. The received data confirm this speculation as the

В нашем исследовании при учете первого неблагоприятного события не было выявлено улучшения прогноза у пациентов, получающих терапию витаминами. Отсутствие достоверности полученных результатов мы связываем с недостаточным объемом наблюдения. Количество зарегистрированных неблагоприятных сердечно-сосудистых событий оказалось вдвое меньше ожидаемого (которое мы рассчитывали исходя из результатов исследования COURAGE [16]). По-видимому, причина различий в частоте неблагоприятных исходов кроется в более длительном приеме кло-пидогрела в нашем исследовании. При анализе с учетом повторных неблагоприятных событий нами было показано, что в группе витаминотерапии достоверно ниже потребность в повторных реваскуляризациях (ОР 3.0; $p=0.02$). По-видимому, данный факт обусловлен увеличением количества анализируемых сердечно-сосудистых эпизодов при дополнительном учете повторных событий.

Сходные результаты были получены в исследовании The Swiss Heart Study (2002) [7]. В исследование вошли 553 пациента после успешно выполненной ангиопластики по крайней мере одного пораженного сегмента коронарной артерии (стеноз $\geq 50\%$). Пациенты группы лечения получали ФК 1 мг, витамин B_{12} 400 мкг и витамин B_6 10 мг. Комбинированную конечную точку, включавшую смертность, нефатальный ИМ и потребность в повторной реваскуляризации, учитывали через 6 и 12 мес. Через год терапии частота комбинированной конечной точки была ниже в группе гомоцистеин-снижающей терапии (15,4%) в сравнении с группой плацебо (22,8%) (ОР 0,68; 95% ДИ 0,48-0,96; $p=0.03$) преимущественно за счет частоты реваскуляризации целевого сосуда (9,9% против 16,0%; ОР 0,62; 95% ДИ 0,40-0,97; $p=0.03$). Наряду с этим отмечалась недостоверная тенденция к снижению смертности и частоты нефатальных инфарктов миокарда.

Учитывая выявленную нами ранее гетерогенность факторов, определяющих уровень гомоцистеина среди российских пациентов с ИБС [13], мы предположили, что терапия витаминами может давать разные эффекты у различных категорий пациентов. Иными словами, в случае, если основной причиной повышения уровня гомоцистеина является дефицит витаминов, их прием может быть более эффективным, чем при гипергомоцистеинемии другого генеза. Данное предположение подтверждается полученными результатами: у пациентов с уровнем кобаламина менее 260 пг/мл (первый квинтиль распределения) прием витаминов достоверно ассоциируется со значительным снижением риска сердечно-сосудистых осложнений.

В настоящее время принятая следующая тактика ведения пациентов со сниженным уровнем кобаламина (<200 , в ряде источников <250 пг/мл) [17,18]. При отсутствии клинической картины дефицита витамина B_{12} – анемии, нейропсихических нарушений и глоссита – проводят дополнительные исследования, направленные на исключение субклинического дефицита кобаламина. У пациентов определяют уро-

vitamins treated patients with cobalamin level below 260 pg/ml (the first quintile of distribution) demonstrate significantly lower risk of cardiovascular events.

At the present day the following tactics of cobalamin deficient (<200 pg/ml, and in some references <250 pg/ml) patients management is accepted [17, 18]. If clinical signs of B_{12} deficiency (anemia, neuropsychic abnormalities, glossitis) are absent, additional search for subclinical cobalamin deficiency is performed. Patients are examined for methylmalonic acid and homocysteine plasma concentrations (which are the markers of B_{12} functional insufficiency). All these patients are recommended to be screened for presence of Castle intrinsic factor antibodies despite low sensitivity of the test and insignificant prevalence of cobalamin malabsorption in patients with its subclinical deficiency. In cases methylmalonic acid plasma concentration exceeds 1000 nmol/l and/or homocysteine level is above 25 μ mol/l pharmacotherapy of cobalamin deficiency is considered to be necessary. Presence of Castle intrinsic factor antibodies is another indication for obligated treatment. B_{12} vitamin is mainly prescribed parenterally. In case of oral administration B_{12} vitamin should be taken in the recommended dosage of 1000 μ g/day for 4 weeks. All the other patients are not recommended to receive B_{12} , however follow-up is necessary with repeated previously mentioned assays once a 1-3 years.

Our results require reconsidering of approaches to subclinical cobalamin deficiency correction in IHD patients undergone PCI. We think that patients of the follow-up group with no signs of cobalamin malabsorption or without significant increase of methylmalonic acid and/or homocysteine should receive maintenance therapy with FA, B_{12} and B_6 vitamins in physiological doses.

Further large-scale studies are surely necessary for making decision of routine vitamins prescription to stable IHD patients after PCI.

Therefore, intake of FA, B_6 and B_{12} vitamins by stable IHD patients with high prevalence of hyperhomocysteinemia, folate and cobalamin deficiency reduces the need for revascularization in the main vascular systems within 20-month follow-up after elective PCI.

Prescription of FA, B_6 and B_{12} vitamins to stable IHD patients with cobalamin plasma level below 260 pg/ml decreases thrombotic complications and revascularizations occurrence.

Conclusion

Vitamins supplementation is simple and cheap, that is why search for patients in whom it can benefit seems to be very attractive. In the summer of 2010 the journal *Stroke* published results of M. Lee et al. meta-analysis devoted to evaluation of FA efficacy in ischemic stroke prevention [19]. The treatment was demonstrated to

мень метилмалоновой кислоты и гомоцистеина (как маркеров функциональной недостаточности витамина B_{12}). Несмотря на незначительную распространенность нарушения всасывания кобаламина среди пациентов с его субклиническим дефицитом и низкую чувствительность теста, всем пациентам показано определение антител к внутреннему фактору Кастла. Если уровень метилмалоновой кислоты превышает 1000 нмоль/л и/или уровень гомоцистеина превышает 25 мкмоль/л, состояние расценивается как клинически значимый дефицит кобаламина, требующий медикаментозной коррекции. Выявление антител к внутреннему фактору также является показанием к обязательному лечению кобаламином. Витамин B_{12} назначают преимущественно parenterально. В случае перорального приема рекомендованная доза составляет 1000 мкг/сут в течение 4 нед. Всем остальным пациентам терапия витамином B_{12} не показана, однако рекомендовано динамическое наблюдение с повторным проведением вышеуказанных тестов раз в 1-3 года.

Исходя из полученных нами результатов требуется пересмотреть подходы к коррекции субклинического дефицита кобаламина у пациентов с ИБС, перенесших ЧКВ. Повидимому, те больные, которые в настоящее время оказываются в группе динамического наблюдения в связи с отсутствием признаков нарушения всасывания витамина B_{12} или значительного повышения уровня метилмалоновой кислоты и/или гомоцистеина, должны получать поддерживающую терапию физиологическими дозами витаминов B_{12} , B_6 и ФК.

Безусловно, для принятия решения о рутинном назначении терапии ФК, витаминами B_6 и B_{12} пациентам со стабильной ИБС, перенесшим ЧКВ, необходимо проведение дополнительных крупномасштабных исследований.

Таким образом, в выборке пациентов со стабильной ИБС, характеризующейся высокой распространенностью гипергомоцистеинемии, дефицитом ФК и кобаламина, прием витаминов B_6 , B_{12} и ФК снижает потребность в реваскуляризации в основных сосудистых бассейнах в течение 20 мес наблюдения после планового ЧКВ.

Назначение витаминов B_6 , B_{12} и ФК больным стабильной ИБС с уровнем кобаламина менее 260 пг/мл приводит к снижению частоты развития тромботических осложнений и процедур реваскуляризации.

Заключение

В заключение хотелось бы отметить, что лечение витаминами очень просто и дёшево, поэтому крайне заманчиво продолжить поиск подгрупп пациентов, которым оно может быть полезно. Летом 2010 г. в журнале *Stroke* был опубликован мета-анализ Менга Ли и соавторов, посвященный эффективности терапии ФК в предотвращении ишемического инсульта [19]. Было показано, что при соблюдении ряда условий такое лечение является эффективным. Среди прочего, снижение риска ишемического инсульта наблюдалось

be effective if certain conditions were met. Among other the ischemic stroke risk reduction was observed in folate supplementation in low doses (<1 mg/day) and in case of vitamin treatment of patients living in territories without FA food fortification. This data corresponds to our results. Consequently, we think it would be untimely to draw a line under the topic of vitamins B supplementation rationale in CVD patients.

Acknowledgements

The study was performed with the assistance of the Moscow Government grant №8/3-409n-09.

при использовании низких доз фолата (менее 1 мг/сут) и в случае проведения терапии витаминами среди пациентов, проживающих на территориях, где не проводится обогащение продуктов питания ФК, что, безусловно, согласуется с нашими результатами. Таким образом, нам представляется, что ставить точку в вопросе целесообразности терапии витаминами группы В пациентов с сердечно-сосудистой патологией несколько преждевременно.

Благодарность

Работа выполнена при поддержке гранта №8/3-409n-09 Правительства г. Москвы.

References/Литература

1. McCully K.S. Vascular pathology of homocysteinemia: implications for the pathogenesis of arteriosclerosis. *Am J Pathol* 1969;56:111-128.
2. Wilcken D.E., Wilcken B. The pathogenesis of coronary artery disease. A possible role for methionine metabolism. *J Clin Invest* 1976;57:1079-1082.
3. Nygard O., Nordrehaug J.E., Refsum H. et al. Plasma homocysteine levels and mortality in patients with coronary artery disease. *N Engl J Med* 1997;337:230-236.
4. Schnyder G., Flammer Y., Roffi M. et al. Plasma homocysteine levels and late outcome after coronary angioplasty. *J Am Coll Cardiol* 2002;40:1769-1776.
5. Durand P., Prost M., Loreau N. et al. Impaired homocysteine metabolism and atherosclerotic disease. *Lab Invest* 2001;81:645-672.
6. The Heart Outcomes Prevention Evaluation (HOPE) 2 Investigators. Homocysteine lowering with folic acid and B vitamins in vascular disease. *N Engl J Med* 2006;354:1567-1577.
7. Schnyder G., Roffi M., Flammer Y. et al. Effect of homocysteine-lowering therapy with folic acid, vitamin B12 and vitamin B6 on clinical outcome after percutaneous coronary intervention. The Swiss Heart Study: a randomized controlled trial. *JAMA* 2002;288:973-979.
8. Bonaa K.H., Njolstad I., Ueland P.M. et al. Homocysteine lowering and cardiovascular events after acute myocardial infarction. *N Engl J Med* 2006;354:1578-1588.
9. Albert C.M., Cook N.R., Gaziano J.M. 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;299:2027-2036.
10. Clarke R., Armitage J., Lewington S. et al. Homocysteine-lowering trials for prevention of vascular disease: protocol for a collaborative meta-analysis. *Clin Chem Lab Med*. 2007;45:1575-1581.
11. Kothekar M.A. Homocysteine in cardiovascular disease: A culprit or an innocent bystander? *Indian J Med Sci* 2007;61:361-371.
12. Homocysteine, folic acid and B vitamins as secondary prophylaxis. A commentary on current therapy trials by Olaf Stanger. (German, Austrian, and Swiss Homocysteine Society). Available on: <http://www.dach-liga-homocysteine.org/Fachlit/kommentare/koment/01kommEN.pdf>.
13. Shakhmatova O.O., Komarov A.L., Rebrikov D.V. et al. Factors determining homocysteine level in Russian patients with stable coronary heart disease. *Cardiovascular therapy and prevention*. 2010; 4:49-58. Russian (Шахматова О.О., Комаров А.Л., Ребриков Д.В. и др. Факторы, определяющие уровень гомоцистеина, в которых российских пациентов со стабильной ИБС. Кардиоваскулярная терапия и профилактика, 2010; 4: 49-58).
14. Kaul S., Zadeh A.A., Shah P.K. Homocysteine Hypothesis for Atherothrombotic Cardiovascular Disease: Not Validated. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2006;48:914-923.
15. Volkov I., Rudoy I., Machagna M. et al. Modern society and prospects of low vitamin B12 intake. *Ann Nutr Metab*. 2007;51:468-470.
16. Boden W.E., O'Rourke R.A., Teo K.K. et al. Optimal medical therapy with or without PCI for stable coronary disease. *N Engl J Med* 2007;356:1503-1516.
17. Carmel R. How I treat cobalamin (vitamin B12) deficiency. *Blood* 2008;112:2214-2221.
18. Lechner K., Födinger M., Grisold W. et al. Vitamin B12 deficiency. New data on an old theme. *Wien Klin Wochenschr*. 2005;117:579-591.
19. Lee M., Hong K.S., Chang S.C., Saver J.L. Efficacy of homocysteine-lowering therapy with folic Acid in stroke prevention: a meta-analysis. *Stroke*. 2010; 41(6):1205-1212.

Received/Поступила 04.04.2011

Accepted/Принята в печать 08.04.2011

ЭФФЕКТИВНОСТЬ И БЕЗОПАСНОСТЬ ИВАБРАДИНА И БИСОПРОЛОЛА У ПАЦИЕНТОВ С ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ СЕРДЦА: РЕЗУЛЬТАТЫ ОТКРЫТОГО СРАВНИТЕЛЬНОГО РАНДОМИЗИРОВАННОГО ИССЛЕДОВАНИЯ

Р.Д. Курбанов, А.О. Кан*, Ф.М. Бекметова, А.Б. Шек

Республиканский специализированный центр кардиологии.
100052, Республика Узбекистан, Ташкент, ул. Осиё, 4

Эффективность и безопасность ивабрадина и бисопролола у пациентов с ишемической болезнью сердца: результаты открытого сравнительного рандомизированного исследования

Р.Д. Курбанов, А.О. Кан*, Ф.М. Бекметова, А.Б. Шек
Республиканский специализированный центр кардиологии. 100052, Республика Узбекистан, Ташкент, ул. Осиё, 4

Цель. Изучить влияние ивабрадина по сравнению с бисопрололом на клинико-гемодинамические показатели, толерантность к физической нагрузке, эндотелиальную функцию, качество жизни (КЖ) и эректильную функцию у пациентов с ишемической болезнью сердца.

Материал и методы. У 60 мужчин со стабильной стенокардией напряжения выполнено сравнительное рандомизированное перекрёстное открытое исследование. Половине пациентов в случайному порядке назначали ивабрадин на 14 дн с заменой его на бисопролол сроком на 3 мес; другая половина получала сравниваемые препараты в обратной последовательности. Тредмил-тест, пробу с реактивной гиперемией проводили исходно и через 14 дн после лечения каждым из препаратов. Через 3 мес оценивали КЖ с помощью Сиэтлского опросника по стенокардии и эректильную функцию на основании международного индекса эректильной функции (МИЭФ-5).

Результаты. При 2-недельном лечении бисопрололом частота сердечных сокращений снизилась на $16,7 \pm 4,6$ (р<0,005), ивабрадином – на $16,4 \pm 4,8$ уд/мин (р<0,005). Прироста толерантности к физической нагрузке на тредмиле ≥ 1 мин достигли при терапии бисопрололом 30 (50%) пациентов, ивабрадином – 31 (51,7%). Лечение ивабрадином, в сравнении с бисопрололом, сопровождалось более выраженным увеличением хронотропного резерва при пробе с физической нагрузкой (р<0,05) и достоверным улучшением коэффициента чувствительности плечевой артерии к напряжению сдвига при пробе с реактивной гиперемией (р<0,005). У больных с нарушенной эндотелиальной функцией эффективность бисопролола (69,4%) и ивабрадина (52,8%) существенно не различалась, тогда как при нормальной эндотелиальной функции прирост толерантности к физической нагрузке ≥ 1 мин при лечении ивабрадином наблюдался у 50% (р<0,05) больных, а бисопролол был эффективен у 20,8% обследованных. Оба препарата достоверно повышали КЖ, а ивабрадин также улучшал эректильную функцию (р<0,005) по сравнению с бисопрололом.

Заключение. Ингибитор I_f -каналов ивабрадин по антиангинальной эффективности не уступает бета-адреноблокатору бисопрололу у больных стабильной стенокардией напряжения. Лечение ивабрадином, в сравнении с бисопрололом, сопровождалось улучшением хронотропного резерва при нагрузочной пробе (р<0,05), коэффициента чувствительности плечевой артерии к напряжению сдвига при пробе с реактивной гиперемией (р<0,005) и эректильной функции (р<0,005).

Ключевые слова: стабильная стенокардия напряжения, ивабрадин, бисопролол, тредмил-тест, эндотелиальная функция, эректильная функция.

РФК 2011;7(5):536-542

Efficacy and safety of ivabradine and bisoprolol in patients with ischemic heart disease: results of comparative randomized open study

R.D. Kurbanov, A.O. Kan*, F.M. Bekmetova, A.B. Shek

Republican Specialized Center for Cardiology. Osie ul. 4, Tashkent, 100052 Uzbekistan

Aim. To study influence of ivabradine as compared with bisoprolol on clinical and hemodynamic indices, exercise tolerance, endothelial function, quality of life (QL) and erectile function in patients with ischemic heart disease.

Material and methods. 60 males with stable angina pectoris were enrolled into comparative randomized crossover open study. One half of patients randomly received ivabradine during 14 days with replace it with bisoprolol for the next 3 months, another half of patients received compared drugs in the reverse order. Treadmill-test and flow-mediated dilatation (FMD) test were performed initially and after 14 days of treatment with each drug. QL and erectile function were evaluated after 3 months with Seattle Angina Questionnaire (SAQ) and International Index of Erectile Function (IIEF-5), respectively.

Results. Heart rate reduced by 16.7 ± 4.6 (р<0.005) and 16.4 ± 4.8 bpm (р<0.005) after 2 weeks of treatment with bisoprolol and ivabradine, respectively. 30 (50.0%) and 31 (51.7%) patients treated with bisoprolol and ivabradine, respectively, increased exercise tolerance ≥ 1 min in the treadmill-test. Ivabradine treatment, in comparison with bisoprolol one, was associated by more expressed increase in chronotropic reserve in treadmill-test (р<0.05) and significant improvement of sensitivity coefficient of brachial artery to tension shift in FMD (р<0.005). In patients with endothelial dysfunction bisoprolol (69.4 %) and ivabradine (52.8%) efficacy did not differ significantly. At the same time in patients with normal endothelial functions increase in exercise tolerance ≥ 1 min in treadmill-test was observed in 50% (р<0.05) and 20.8% of patients treated with ivabradine and bisoprolol, respectively. Both drugs significantly increased QL, and ivabradine improved erectile function (р<0.005) in comparison with bisoprolol.

Conclusion. The I_f -channel inhibitor ivabradine and beta-blocker bisoprolol have a similar antianginal efficacy in patients with stable angina pectoris. Treatment with ivabradine, in comparison with bisoprolol, was associated with improvement of chronotropic reserve in treadmill-test (р<0.05), sensitivity coefficient of brachial artery to tension shift in FMD test (р<0.005) and erectile function (р<0.005).

Key words: stable angina pectoris, ivabradine, bisoprolol, treadmill-test, endothelial function, erectile function.

Rational Pharmacother. Card. 2011;7(5):536-542

*Автор ответственный за переписку (Corresponding author): kan-alex1978@yandex.ru

Сведения об авторах:

Курбанов Равшанбек Давлатович – д.м.н., профессор, Директор Республиканского Специализированного Центра Кардиологии МЗ РУз

Кан Александр Олегович – стажёр-исследователь лаборатории Ишемической болезни сердца Республиканского Специализированного Центра Кардиологии МЗ РУз

Бекметова Феруза Матсалаевна – к.м.н., старший научный сотрудник лаборатории Ишемической болезни сердца Республиканского Специализированного Центра Кардиологии МЗ РУз

Шек Александр Борисович – д.м.н., руководитель лаборатории Ишемической болезни сердца Республиканского Специализированного Центра Кардиологии МЗ РУз

Частота сердечных сокращений (ЧСС) играет важнейшую роль в патогенезе ишемической болезни сердца (ИБС). Взаимосвязь между ЧСС в покое, ИБС и смертностью была зарегистрирована в ряде эпидемиологических исследований [1,2]. В лечении больных стабильной стенокардией (СС) для снижения ЧСС широко используются бета-адреноблокаторы (БАБ), в частности бисопролол, с доказанной эффективностью у больных СС [3,4]. В последние годы в лечении СС стал применяться представитель нового класса ингибиторов I_f -каналов – ивабрадин, доказавший свою эффективность [5]. В исследовании INITIATIVE ивабрадин по

антиангиальной эффективности не уступал атенололу [6]. В исследовании BEAUTIFUL установлено, что добавление ивабрадина к стандартной терапии у больных ИБС и ЧСС более 70 уд/мин уменьшает количество инфарктов миокарда и хирургических реваскуляризаций [7]. В экспериментальных исследованиях показано, что ивабрадин при физической нагрузке сохраняет способность к увеличению среднего диаметра коронарных артерий, тогда как под действием пропранолола в этих же условиях отмечалась стойкая вазоконстрикция, приводящая к снижению объёмной скорости коронарного кровотока [8]. Также в экспериментах на животных было показано, что ивабрадин, снижая ЧСС, предупреждает развитие эндотелиальной дисфункции [9] и уменьшает площадь атеросклеротической бляшки [10].

Несмотря на имеющийся в распоряжении врачей широкий арсенал методов для лечения ИБС, качество жизни пациентов остаётся сложной проблемой. По данным ряда исследований, лишь 54% пациентов полностью удовлетворены качеством проводимой терапии, 33% – умеренно удовлетворены и 13% – не удовлетворены [11,12]. Также известно, что БАБ, широко использующиеся в лечении ИБС у части больных могут быть причиной эректильной дисфункции [13], в то же время появились сообщения об улучшении эректильной функции на фоне приёма ивабрадина в экспериментальных исследованиях [14].

Цель исследования – изучить влияние ивабрадина и бисопролола на клинико-гемодинамические показатели, толерантность к физической нагрузке, эндотелиальную функцию, качество жизни и эректильную функцию у пациентов с ИБС.

Материал и методы

В исследование включены 60 мужчин со стабильной стенокардией напряжения II-III ФК (по классификации Канадского общества кардиологов), находившихся под наблюдением в лаборатории ИБС Республиканского специализированного центра кардиологии Узбекистана. Все пациенты имели стабильно воспроизведимый порог физической нагрузки по результатам тредмил-теста. Обязательным критерием включения являлось наличие доказательства ИБС в виде положительной пробы с физической нагрузкой (ПФН). Проба считалась положительной, если её проведение прекращалось из-за возникновения лимитирующей стенокардии с сопутствующей депрессией сегмента ST ≥ 1 мм. Все пациенты, включённые в исследование, подписывали информированное согласие на участие в исследовании. Проведение исследования было одобрено локальным этическим комитетом Республиканского специализированного центра кардиологии.

Критерии невключения в исследование: инфаркт

миокарда, нестабильная стенокардия или реваскуляризация миокарда в предшествующие 3 мес; артериальная гипертония (АГ) II-III степени; гипотония (АД $< 100/60$ мм рт.ст.); выраженные нарушения сердечного ритма и проводимости (синдром слабости синусового узла, АВ блокада II-III степени, синоатриальная блокада, фибрилляция или трепетание предсердий); другие значимые заболевания сердца (поражение клапанного аппарата, кардиопатии и т.д.); уровень сывороточного креатинина > 2 мг/дл, повышение активности аминотрансфераз (АЛТ, АСТ) сыворотки более 3 норм.

Предварительно отобранные пациенты принимали стандартную терапию [антиагреганты, статины, ингибиторы АПФ (ИАПФ)] не менее месяца до включения в исследование. Если ранее больной принимал БАБ, то производилось постепенное снижение дозы в течение 1-2 нед с полной его отменой за 2-3 дня до включения в исследование. Больные не принимали нитраты продолженного действия, однако при необходимости могли использовать нитраты короткого действия.

На этапах (рис. 1) исследования изучалось клиническое состояние больных: ЧСС, систолическое артериальное давление (САД) и диастолическое (ДАД) в положении лёжа, вычислялось двойное произведение (ДП=ЧСС \times САД/100), частота приступов стенокардии (ЧПС), количество потребляемых таблеток нитроглицерина (КТН). Больным проводились тредмил-тест по протоколу ModBruce и пробы с реактивной гиперемией по методике Celermajer D. и соавт. [15].

Тредмил-тест, пробы с реактивной гиперемией проводились исходно и через 14 дн после лечения каждым из препаратов (1-3 этапы). Обследование проводилось утром в одно и то же время через 2 ч после приёма утренней дозы препарата.

При анализе результатов ПФН учитывали время общей продолжительности нагрузки, время до возникновения приступа стенокардии, время до лимитирующей стенокардии, время до депрессии сегмента ST на 1мм, ЧСС, АД, ДП, метаболический эквивалент (METS – кратность количества кислорода, использованного на

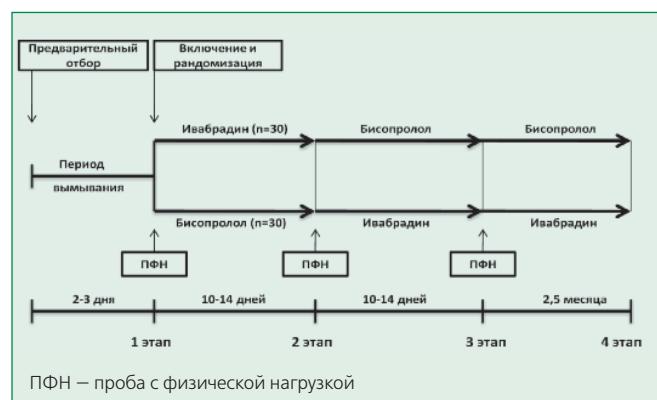


Рисунок 1. Дизайн исследования

высоте нагрузки, к его количеству, используемому в состоянии покоя). METS вычисляли по формуле:

$$\text{METS} = \frac{\text{скорость} \times [0,1 + (\text{угол наклона} \times 1,8)] + 35}{3,5}$$

Также анализировали время до восстановления ЧСС, АД, сегмента ST. На основании полученных результатов вычисляли хронотропный резерв (ХР) по формуле: $ХР = (\text{ЧССмакс} - \text{ЧСС в покое}) / (\text{ЧССвзрастное} - \text{ЧСС в покое}) \times 100\%$, где ЧССвзрастное=220–в возраст. Прогностически неблагоприятным считали снижение ХР менее 80% [16]. Для количественной оценки риска осложнений высчитывали индекс DTS (Duke Treadmill Score) [17].

При пробе с реактивной гиперемией оценивали эндотелий-зависимую вазодилатацию (ЭЗВД) по приросту диаметра плечевой артерии (ПА) в процентах. Нормальной реакцией ПА считалось её расширение на фоне реактивной гиперемии на 10% и более от исходного диаметра. Вычислялся коэффициент чувствительности ПА к напряжению сдвига по формуле: $K = (ДД/D_0)/(Д\phi/\phi_0)$, где D_0 – исходный диаметр ПА; ДД – изменение диаметра ПА; ϕ_0 – исходное напряжение сдвига; $Д\phi$ – изменение напряжения сдвига. Напряжение сдвига на эндотелий (ϕ) вычислялось по формуле: $\phi = 4zV/D$, где z – вязкость крови (в среднем 0,05 Пз); V – максимальная скорость кровотока; D – диаметр артерии. Снижение коэффициента чувствительности ПА к напряжению сдвига (K) ниже 0,61 считали критерием дисфункции эндотелия [18].

Кроме того, на 1 и 4 этапах исследования изучали биохимические показатели – липиды, глюкоза натощак, С-реактивный белок, а также оценивали качество жизни пациентов с помощью Сиэтлского опросника по стенокардии (SAQ) и эректильную функцию на основании опросника МИЭФ-5 (Международный индекс эректильной функции-5).

После исходного обследования пациенты были рандомизированы на 2 группы. Половине пациентов (1 группа) в случайному порядке назначали ивабрадин (Кораксан, Лаборатории Сервье, Франция) в дозе 5мг/сут на 14 дн с последующей заменой его на бисопролол в начальной дозе 5мг/сут сроком на 3 мес. Другая половина (2 группа) получала сравниваемые препараты в обратной последовательности. Подбор дозы препаратов в обеих группах проводился индивидуально, путём титрования до достижения снижения ЧСС на 20–25% и более в зависимости от исходного значения. Основными критериями являлись уровень АД и ЧСС, наличие клинических признаков гипотонии (головокружение, слабость), появление побочных эффектов терапии. При возникновении гипотонии (снижение систолического АД <90 мм рт.ст.), брадикардии (ЧСС<50 в мин) или проявлении клинических признаков непереносимости препарата (головокружение, слабость) больному вновь

назначали предыдущую дозу, которая считалась индивидуально подобранной для данного пациента.

При проведении статистического анализа полученных данных использовался пакет статистического анализа Statistica 6.0. Соответствие числовых данных нормальному закону распределения оценивалось с применением стандартных критериев. Полученные результаты представлены в виде среднего арифметического и стандартного отклонения ($M \pm SD$), статистическая значимость полученных измерений при сравнении средних величин определялась по критерию Стьюдента (t). Для сравнения пропорций в связанных (зависимых) группах был использован критерий Мак Нимара. Если распределение изучаемых переменных отличалось от нормального, применяли непараметрические критерии анализа: Т-критерий Манна-Уитни для двух выборок. За статистически значимые изменения принимали уровень достоверности $p < 0,05$. Анализ корреляционной зависимости проводился в зависимости от характера распределения с использованием коэффициентов Пирсона и ранговой корреляции Спирмена (r_s).

Результаты

Исходные характеристики больных, включенных в исследование, представлены в табл. 1.

Применение бисопролола в средней суточной дозе $6,94 \pm 2,42$ мг/сут и ивабрадина $10,71 \pm 2,94$ мг/сут сопровождалось снижением ЧСС на $16,8 \pm 4,6$ (21,8%; $p < 0,005$) и $16,4 \pm 4,8$ уд/мин (21,4%; $p < 0,005$), соответственно (табл. 2). Хотя все включённые в исследование пациенты с АГ I степени принимали ИАПФ с целью достижения уровня АД менее 140/90 мм рт.ст., при приёме бисопролола наблюдалось некоторое дополнительное снижение САД ($p < 0,005$; 95% ДИ: 4,64–7,86), ДАД ($p < 0,05$; 95% ДИ: 0,67–4,21) в рамках достигнутого целевого значения и ДП ($p < 0,005$; 95% ДИ: 2,7–6,0) по сравнению с исходным уровнем и группой ивабрадина. Оба препарата обладали сходным антиангинальным эффектом по показателям числа при-

Таблица 1. Клиническая характеристика больных стабильной стенокардией (n=60)

Параметр	Значение
Возраст, лет	$46,7 \pm 8,5$
Длительность ИБС, лет	$2,9 \pm 1,8$
Постинфарктный кардиосклероз, n (%)	6 (10)
Артериальная гипертония 1 степени, n (%)	41 (68,3)
Сахарный диабет, n (%)	3 (5)
Сопутствующее лечение в момент включения	
Ацетилсалициловая кислота, n (%)	56 (93,3)
Статины, n (%)	55 (91,7)
ИАПФ, n (%)	41 (68,3)

Сравнительное исследование ивабрадина и бисопролола при ИБС

Таблица 2. Изменение клинико-гемодинамических показателей в покое при лечении бисопрололом и ивабрадином (10-14 дн; 2-3 этапы)

Параметр	Исходно (n=60)	После приёма бисопролола (n=60)	После приёма ивабрадина (n=60)
ЧСС покоя в положении лёжа, уд/мин	76,6±4,3	59,9±4,1***	60,2±4,1***
САД в положении лёжа, мм рт.ст.	121,8±11,8	112,3±7,4***†††	118,6±7,3
ДАД в положении лёжа, мм рт.ст.	78,4±6,7	74,7±6,8***†††	77,0±5,1
Двойное произведение (ЧСС × САД/100)	93,3±9,6	67,2±5,8***†††	71,5±7,0***

*** – p<0,005 (достоверность различий относительно исходных показателей);
† – p<0,05, ††† – p<0,005 (достоверность различий между группами приема бисопролола и ивабрадина)

Таблица 3. Изменение показателей пробы с физической нагрузкой при лечении бисопрололом и ивабрадином (10-14 дн; 2-3 этапы)

Параметр	Исходно (n=60)	После приёма бисопролола (n=60)	После приёма ивабрадина (n=60)
ЧСС до пробы, уд/мин	79,1±5,3	62,3±3,5***	63,3±4,7**
ЧСС макс, уд/мин	135,1±19,1	128,4±19,8†	136,5±22,3
САД до пробы, мм рт.ст.	118,3±10,2	111,8±10,6***††	117,3±8,2
ДАД до пробы, мм рт.ст.	77,2±9,6	73,8±6,9*	75,9±5,6
САД макс, мм рт.ст.	150,9±15,8	145,9±15,9†	152,1±14,9
ДАД макс, мм рт.ст.	85,7±8,5	82,8±10,1	86,2±8,8
Показатель ДП в покое	93,5±10,4	69,6±7,5***†††	74,3±8,1***
Показатель ДП при пиковой нагрузке	204,5±40,1	187,8±36,5*††	208,6±42,5
Хронотропный резерв, %	59,0±18,0	59,1±17,2	66,2±19,0*†
METS	7,8±2,2	9,0±2,0**	9,2±2,1***
Общая продолжительность нагрузки, сек/прирост, сек	697,3±168,6	787,0±120,5***/89,7±87,9	793,7±125,9***/96,4±98,5
Время до возникновения приступа стенокардии, сек/прирост, сек	649,3±172,3	744,6±127,0***/95,2±79,1	756,9±130,2***/107,6±89,6
Время до лимитирующей стенокардии, сек/прирост, сек	692,1±168,1	780,6±119,9***/88,5±85,5	789,4±127,4***/97,3±96,4
Время до депрессии сегмента ST на 1мм, сек/прирост, сек	675,7±176,1	769,9±120,4***/94,2±88,0	777,5±123,6***/101,8±96,9
Время до восстановления ЧСС, мин	4,4±1,7	3,5±1,5**	3,7±1,5*
Время до восстановления АД, мин	4,2±1,5	3,3±1,1***†††	4,1±1,4
Время до восстановления сегмента ST, мин	3,2±2,2	2,1±2,2**	1,8±2,0***
Индекс DTS (Duke Treadmill Score)	-7,6±3,7	-4,1±4,4***	-3,6±4,7***

* p<0,05, ** p<0,01, *** p<0,005 (достоверность различий относительно исходных показателей);
† p<0,05, ††† p<0,01, †††† p<0,005 (достоверность различий между бисопрололом и ивабрадином)

ступов стенокардии (3,1±2,5 и 2,8±2,4) и количества потребляемых таблеток нитроглицерина в неделю (0,7±1,3 и 0,6±1,6), соответственно, на фоне приема бисопролола и ивабрадина.

По результатам тредмил-теста, после 2-недельного лечения антиангинальный эффект по достигнутому приросту продолжительности физической нагрузки более 1 мин, по сравнению с исходом, был отмечен у 30 пациентов при приеме бисопролола и у 31 при лечении ивабрадином.

Как видно из табл. 3, максимальная ЧСС (p<0,05; 95% ДИ: 4,71-11,52) и максимальное САД (p<0,05;

95% ДИ: 2,73-9,61) на высоте нагрузки были несколько меньше после приема бисопролола по сравнению с ивабрадином, хотя по времени общей продолжительности нагрузки времени до появления приступа стенокардии, времени до лимитирующей стенокардии и времени до депрессии сегмента ST на 1мм эффект обоих препаратов достоверно не отличался. Показатель ДП был ниже при лечении бисопрололом, чем у ивабрадина как в покое (p<0,005; 95% ДИ: 6,7-14,10), так и на высоте нагрузки (p<0,01; 95% ДИ: 13,89-27,81).

Хронотропный резерв статистически значимо был выше при приеме ивабрадина по сравнению как с ис-

Сравнительное исследование ивабрадина и бисопролола при ИБС

Таблица 4. Изменение показателей пробы с реактивной гиперемией при лечении бисопрололом и ивабрадином (10-14 дн; 2-3 этапы)

Параметр	Исходно (n=60)	После приёма бисопролола (n=60)	После приёма ивабрадина (n=60)
Изменение диаметра ПА, %	7,7±8,4	8,3±9,7	10,9±8,7*
Коэффициент чувствительности ПА к напряжению сдвига	0,73±0,97	0,53±0,86	1,17±1,07*†††

* p<0,05 (достоверность различий относительно исходных показателей);
††† p<0,005 (достоверность различий между бисопрололом и ивабрадином)

Таблица 5. Прирост общей продолжительности нагрузки при лечении бисопрололом и ивабрадином (10-14 дн; 2-3 этап) в зависимости от исходного состояния эндотелиальной функции

Динамика диаметра ПА	Бисопролол (n=60)		Ивабрадин (n=60)	
	прирост ПФН ≥1 мин	прирост ПФН <1 мин	прирост ПФН ≥1 мин	прирост ПФН <1 мин
Раскрытие ПА < 10%, n (%)	25 (41,7)*	11 (18,3)	19 (31,7)	12 (20)
Раскрытие ПА ≥ 10%, n (%)	5 (8,3)	19 (31,7)	17 (28,3)	12 (20) (*)

* p<0,05 (относительно группы бисопролола с нормальной эндотелиальной функцией);
(*) p<0,05 (относительно группы бисопролола с нормальной эндотелиальной функцией; критерий Мак-Нимара)

ходом, так и с бисопрололом (p<0,05; 95% ДИ: 1,61-7,87).

При приёме бисопролола (p<0,01) и ивабрадина (p<0,05) быстрее восстанавливались ЧСС и депрессия сегмента ST (p<0,01 и p<0,005, соответственно) по сравнению с исходом, САД и ДАД (p<0,005, 95% ДИ: 0,96-1,47) после пробы восстанавливались несколько быстрее на фоне бисопролола как по сравнению с исходом, так и в сравнении с ивабрадином.

Прирост общей продолжительности нагрузки на 1 удар снижения ЧСС составил на фоне бисопролола 6,3 сек, на фоне ивабрадина – 7,4 сек.

Индекс DTS улучшился при приёме и бисопролола (p<0,005), и ивабрадина (p<0,005). Исходно 15 пациентов имели высокий риск согласно индексу DTS, после приёма бисопролола – 3, после приёма ивабрадина – 4 пациента.

По результатам пробы с реактивной гиперемией у 24 из 60 обследованных наблюдалось раскрытие ПА ≥10%, то есть отмечалась нормальная эндотелиальная функция, нарушение ЭЗВД различной степени отмечалось у 36 пациентов. Как видно из табл. 4, лечение ивабрадином сопровождалось достоверным улучшением раскрытия ПА (p<0,05) и коэффициента чувствительности ПА к напряжению сдвига как по сравнению с исходом (p<0,05), так и в сравнении с бисопрололом (p<0,005, 95% ДИ: 0,29-0,99).

При сравнении частоты достижения прироста толерантности к ФН (ДТ≥1 мин) в зависимости от состояния ЭЗВД (ДД ≥ 10%) при лечении бисопрололом и ивабрадином было обнаружено (табл. 5), что бисопролол преимущественно оказывал эффект по ре-

зультатам ПФН у больных с нарушенной эндотелиальной функцией (ДД<10%) (ОШ 8,6; 95% ДИ 2,5-9,1; p<0,001), тогда как эффективность ивабрадина не зависела от исходного состояния эндотелиальной функции.

Как видно из табл. 5, при нормальной эндотелиальной функции эффект ивабрадина по результатам ПФН наблюдался у 50% (p<0,05) больных, тогда как бисопролол был эффективен лишь у 20,8% обследованных. У больных с нарушенной эндотелиальной функцией эффективность бисопролола (69,4%) и ивабрадина (52,8%) существенно не различалась.

На фоне 3-месячной терапии бисопрололом и ивабрадином не было выявлено достоверных изменений показателей липидного, углеводного обмена и С-реактивного белка.

По результатам Сиэтлского опросника по стенокардии, на фоне 3-месячной терапии отмечалось достоверное улучшение показателей качества жизни больных в обеих группах (табл. 6). Между лечением бисопрололом и ивабрадином по показателям SAQ достоверных различий не выявлено.

По результатам опросника МИЭФ-5 исходно в 1 группе было 17,7±4,6 баллов, после трёх месяцев приёма бисопролола – 17,2±4,8 баллов. Во 2 группе исходно было 19,0±4,0 баллов, после лечения ивабрадином – 21,1±2,9 балл (p<0,05). Таким образом, в результате 3-месячной терапии бисопрололом не было выявлено достоверного ухудшения эректильной функции. При приёме ивабрадина отмечалось улучшение эректильной функции как в сравнении с исходом, так и в сравнении с бисопрололом (табл. 6).

Таблица 6. Изменение показателей качества жизни по Сиэтлскому опроснику по стенокардии и эректильной функции по опроснику МИЭФ-5 (4 этап)

Динамика диаметра ПА	1 группа (n=30)		2 группа (n=30)	
	Исход	После приёма бисопролола	Исход	После приёма ивабрадина
Ограничение физической активности	62,6±18,8	76,0±15,8***	61,7±21,2	76,9±19,2***
Стабильность течения стенокардии	52,5±12,0	72,5±12,0***	55,0±13,8	76,7±17,3***
Тяжесть стенокардии	44,0±19,2	65,0±19,6***	50,0±18,9	73,3±17,9***
Удовлетворённость лечением	57,1±14,6	71,0±13,1***	56,5±15,6	73,8±12,2***
Восприимчивость болезни	28,1±9,4	35,8±13,5*	27,2±10,0	37,6±13,0***
Суммарный балл	48,9±7,7	64,1±9,4***	50,1±8,6	67,6±9,9***
МИЭФ-5	17,7±4,6	17,2±4,8	19,0±4,0	21,1±2,9*†††

* p<0,05, *** p<0,005 (достоверность различий относительно исходных показателей);
††† p<0,005 (достоверность различий между группами)

Из 60 пациентов, включённых в исследование, прекративших участие в исследовании из-за неблагоприятных событий или по каким-либо иным причинам, не было. В итоговый анализ вошли все пациенты, включённые в исследование. У 1 больного при приёме ивабрадина были кратковременные головные боли при первом приёме препарата, не наблюдавшиеся в последующем. Также у 1 больного при приёме ивабрадина наблюдались «фосфены» (световые явления, описываемые как повышение яркости ограниченных зон зрения), о которых сообщалось в предыдущих исследованиях ивабрадина [5,6]. Эти симптомы появлялись в большинстве случаев в сумеречное время, не ограничивали повседневную активность больного и не привели к отмене ивабрадина.

Обсуждение

Как показали результаты исследования, ивабрадин в дозах 10-15 мг/сут не уступал бисопрололу по снижению ЧСС, времени общей продолжительности нагрузки и времени до депрессии сегмента ST на 1мм. На пике нагрузки при лечении ивабрадином были выше ЧСС_{макс} и САД_{макс}, что по литературным данным [8] связано с тем, что ивабрадин обладает дополнительным коронарорасширяющим действием, удлиняя медленную спонтанную диастолическую деполяризацию, во время которой происходит кровенаполнение коронарных артерий, не влияя при этом на потенциал действия. Схожие данные были получены в исследовании INITIATIVE, где также на фоне приёма атенолола на высоте нагрузки были меньше АД и ЧСС [6]. При лечении бисопрололом не было выявлено статистически значимого изменения в отношении влияния на эндотелиальную функцию, тогда как ивабрадин улучшал данный показатель и по приросту диаметра ПА, а также в отличие от бисопролола увеличивал коэффициент чувствительности ПА к напряжению сдвига. Эффект БАБ на эн-

дотелиальную функцию неоднозначно оценивается по данным литературы [19]. Так, если в отношении неселективных БАБ первого поколения доказано негативное влияние на эндотелиальную функцию [20], то только в отношении БАБ третьего поколения (небиволол, карведилол), обладающих дополнительными вазодилатирующими свойствами, доказан положительный эффект на эндотелий-зависимую вазодилатацию [21,22]. В отношении эндотелиальных эффектов селективных БАБ второго поколения имеются данные об их благоприятном воздействии при длительном применении [23], однако, как известно, при использовании высоких доз наблюдается эффект блокирования бета2-адренорецепторов.

Не исключено, что при коротком курсе лечения у больных стабильной стенокардией напряжения с нормальной эндотелиальной функцией в большей степени реализуется дополнительное коронарорасширяющее действие ивабрадина при физической нагрузке, тогда как при нарушенной эндотелиальной функции это преимущество перед БАБ менее выражено. В связи с этим выявленные отличия в эффектах влияния бисопролола и ивабрадина на эндотелиальную функцию при коротком курсе лечения (10-14 дн) могут иметь важное значение в разработке методов дифференцированной фармакотерапии у больных стабильной стенокардией напряжения.

В исследовании оба препарата показали метаболическую нейтральность в отношении липидного и углеводного обменов. Метаболическая нейтральность бисопролола была показана ранее Saku K. и соавт. [24]. Улучшение показателей КЖ, полученных в нашем исследовании, согласуется с предыдущими исследованиями с участием БАБ и ивабрадина. Так, в исследовании Кукас В.Г. и соавт. сравнивали эффективность применения различных бета адреноблокаторов на показатели КЖ. Было выявлено улучшение КЖ на фоне приё-

ма бисопролола в сравнении с атенололом и метопрололом [25]. Кошелева и соавт. изучали КЖ по опроснику SAQ у больных стабильной стенокардией на фоне 6-месячной терапии [26]. У больных, получавших стандартную терапию, КЖ улучшилось на 15%, у больных, получавших ивабрадин дополнительно к стандартной терапии, КЖ улучшилось на 28%.

По влиянию на эректильную функцию бисопролол не оказывал негативного эффекта, что согласуется с некоторыми литературными данными [27,28]. В то же время, при приёме ивабрадина отмечалось улучшение эректильной функции, что, возможно, связано с тем, что часть пациентов до включения в исследование длительно принимала различные БАБ. Также, по литературным данным, в экспериментальных исследованиях была показана возможность ивабрадина посредством снижения ЧСС улучшать эндотелиальную и эректильную функции

[9,14], чем может объясняться влияние на улучшение показателей по опроснику МИЭФ-5. Полученные данные требуют дальнейшего изучения на более широком контингенте больных.

Заключение

Ингибитор I_f-каналов ивабрадин по антиангиальнейной эффективности не уступал бета-1-селективному адреноблокатору бисопрололу у больных стабильной стенокардией напряжения. У больных с нормальной эндотелиальной функцией эффект 2-недельного лечения ивабрадином по результатам нагрузочного теста наблюдался чаще ($p<0,05$), чем при назначении бисопролола. 3-месячное лечение ивабрадином, в сравнении с бисопрололом, сопровождалось улучшением эректильной функции, по результатам опросника МИЭФ-5 ($p<0,005$).

Литература

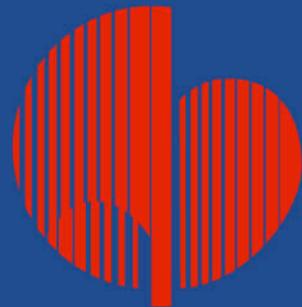
- Kannel W.B., Kannel C., Paffenbarger R.S. et al. Heart rate and cardiovascular mortality: the Framingham Study. *Am Heart J* 1987; 113:1489-1494.
- Diaz A., Bourassa M.G., Guertin M.C. et al. Long-term prognostic value of resting heart rate in patients with suspected or proven coronary artery disease. *Eur Heart J* 2005; 26:967-974
- Von Arnim T. Medical treatment to reduce total ischemic burden: total ischemic burden bisoprolol study (TIBBS), a multicenter trial comparing bisoprolol and nifedipine. The TIBBS Investigators. *J Am Coll Cardiol* 1995; 25: 231-238.
- Von Arnim T. Prognostic significance of transient ischemic episodes: response to treatment shows improved prognosis. Results of the Total Ischemic Burden Bisoprolol Study (TIBBS) follow-up. *J Am Coll Cardiol* 1996; 28: 20-24.
- Borer J.D., Fox K., Jaillon P. et al. Antianginal and antiischemic effects of ivabradine, an If inhibitor in stable angina. *Circulation* 2003; 107:817-823.
- Tardif J.C., Ford I., Tendera M. et al. On behalf of the INITIATIVE study investigators group. Efficacy of ivabradine, a new selective If inhibitor, compared with atenolol in patients with chronic stable angina. *Eur Heart J* 2005; 26:2529-2536.
- Fox K., Ford I., Steg P.G. et al. Ivabradine for patients with stable coronary artery disease and left-ventricular systolic dysfunction (BEAUTIFUL): a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet* 2008; 372: 807-816.
- Simon L., Ghaleh B., Puybasset L. et al. Coronary and hemodynamic effects of S 16257, a new bradycardic agent, in resting and exercising conscious dogs. *J Pharmacol Exp Ther* 1995; 275: 659-666.
- Drouin A., Gendron M.E., Thorin E. et al. Chronic heart rate reduction by ivabradine prevents endothelial dysfunction in dyslipidaemic mice. *Br J of Pharmacol* 2008; 154: 749-757.
- Custodis F., Baumhakel M., Schlimmer N. Heart rate reduction by ivabradine reduces oxidative stress, improves endothelial function, and prevents atherosclerosis in Apolipoprotein E-deficient mice. *Circulation* 2008; 117: 2377-2387.
- Asadi-Lari M., Packham C., Gray D. Patients' satisfaction and quality of life in coronary artery disease. *Health Qual Life Outcomes* 2003; 1: 57.
- Asadi-Lari M., Packham C., Gray D. Psychometric properties of a new health needs analysis tool designed for cardiac patients. *Public Health* 2005; 119: 590-598.
- The Task Force on Beta-Blockers of the European Society of Cardiology. Expert consensus document on β-adrenergic receptor blockers. *Eur Heart J* 2004; 25: 1341-1362.
- Baumhakel M., Custodis F., Schlimmer N. et al. Heart rate reduction with ivabradine improves erectile dysfunction in parallel to decrease in atherosclerotic plaque load in ApoE-knockout mice. *Atherosclerosis* 2010; 212(1):55-62.
- Celermajer D.S., Sorensen K.E., Gooch V.M. et al. Non-invasive detection of endothelial dysfunction in children and adults at risk of atherosclerosis. *Lancet* 1992; 340:1111-1115
- Bernard A., Ducardonnet A., Hoffman O. et al. *Exercise Testing in Cardiology*. Paris: Springer; 2009.
- Aronov D.M., Lupanov V.P. *Functional tests in cardiology*. Moscow: МЕДпресс-информ; 2007. Russian (Аронов Д.М., Лупанов В.П. Функциональные пробы в кардиологии. М.: МЕДпресс-информ; 2007).
- Manak N.A., Karpova I.S., Karoza A.E. et al. A differentiated approach to the correction of endothelial dysfunction in patients with stable angina with risk factors for coronary heart disease (hypertension, hypercholesterolemia, smoking). Minsk Republican Scientific and Practical Center "Cardiology" МОН РБ. Belarus; 2004. Манак Н.А., Карпова И.С., Кароза А.Е. и др. Дифференцированный подход к коррекции эндотелиальной дисфункции у больных стабильной стенокардией с факторами риска ишемической болезни сердца (артериальной гипертензией, гиперхолестеринемией, курением). Минск: Республиканский научно-практический центр «Кардиология» МЗ Респ Беларусь; 2004.
- Taddei S., Virdis A., Ghiadoni L. et al. Effects of antihypertensive drugs on endothelial dysfunction: clinical implications. *Drugs* 2002; 62(2): 265-284.
- Flammer A.J., Hermann F., Wiesli P. et al. Effect of losartan, compared with atenolol, on endothelial function and oxidative stress in patients with type 2 diabetes and hypertension. *J Hypertens* 2007; 25(4):785-791.
- Brehm B.R., Bertsch D., von Fallois J., Wolf S.C. Beta-blockers of the third generation inhibit endothelin-1 liberation, mRNA production and proliferation of human coronary smooth muscle and endothelial cells. *J Cardiovasc Pharmacol* 2000; 36(5 Suppl. 1): S401-S403.
- Brehm B.R., Wolf S.C., Bertsch D. et al. Effects of nebivolol on proliferation and apoptosis of human coronary artery smooth muscle and endothelial cells. *Cardiovasc Res* 2001; 49(2): 430-439.
- Grigor'eva N.Iu., Sharabrin E.G., Kuznetsov A.N. et al. Effects of beta 1-adrenoblocker bisoprolol on endothelial dysfunction in patients with stable angina pectoris in combination with chronic obstructive pulmonary disease. *Ter Arkh* 2009; 81(3): 28-31. Russian (Григор'ева Н.Ю., Шарабрин Е.Г., Кузнецова А.Н. и др. Влияние бета-1 адреноблокатора бисопролола на эндотелиальную дисфункцию у больных стабильной стенокардией напряжения с хронической обструктивной болезнью лёгких. Тер архив 2009;3:28-31).
- Saku K., Liu K., Takeda Y. et al. Effects of lisinopril and bisoprolol on lipoprotein metabolism in patients with mild-to-moderate essential hypertension. *Clin Ther* 1995; 17(6): 1136-1146.
- Kukes V.G., Ostrovskaya O.D., Mamaev V.I. et al. Efficacy and safety of different beta-blockers in patients with isolated systolic hypertension associated with diabetes mellitus and obstructive pulmonary diseases. *Ter Arkh* 2003; 75(8):43-7. Russian (Кукес В.Г., Островская О.Д., Мамаев В.И. и др. Эффективность и безопасность различных бета-блокаторов у пациентов с изолированной систолической гипертонией и сопутствующими сахарным диабетом и обструктивными болезнями легких. Тер архив 2003; 75 (8): 43-47).
- Kosheleva N.A., Rebrov A.P. Dynamics of structural functional parameters of cardiovascular system in patients with Stable Angina and Congestive Heart Failure treated with Ivabradine for six months. *Kardiologiya* 2010; 50(9):34-40. Russian (Кошелева Н.А., Ребров А.П. Динамика структурно-функциональных показателей сердечно-сосудистой системы у больных стабильной стенокардией и хронической сердечной недостаточностью на фоне 6-месячной терапии ивабрадином. Кардиология 2010: 9:34-40).
- Broekman C.P., Haensel S.M., Van de Ven L.L. et al. Bisoprolol and hypertension: effects on sexual functioning in men. *J Sex Marital Ther* 1992; 18(4): 325-331.
- Prisant L.M., Weir M.R., Fishman W.H. et al. Self Reported Sexual Dysfunction in Men and Women Treated With Bisoprolol, Hydrochlorothiazide, Enalapril, Amlodipine, Placebo, or Bisoprolol/Hydrochlorothiazide. *J Clin Hypertens (Greenwich)* 1999; 1(1): 22-26.

Поступила 05.04.2011

Принята в печать 18.05.2011

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

ЭКОНОМИЧЕСКИЕ ПРЕИМУЩЕСТВА РЕГРЕССА ГИПЕРТРОФИИ МИОКАРДА ЛЕВОГО ЖЕЛУДОЧКА У ПАЦИЕНТОВ С АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТОНИЕЙ

Е.И. Тарловская¹, Н.С. Максимчук^{1*}, С.В. Мальчикова¹, М.В. Авксентьева²,
И.Е. Сапожникова¹, Ю.А. Баландина¹

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

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

Экономические преимущества регресса гипертрофии миокарда левого желудочка у пациентов с артериальной гипертонией

Е.И. Тарловская¹, Н.С. Максимчук^{1*}, С.В. Мальчикова¹, М.В. Авксентьева², И.Е. Сапожникова¹, Ю.А. Баландина¹

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

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

Цель. Оценить с помощью моделирования экономические преимущества регресса гипертрофии левого желудочка (ГЛЖ) у пациентов с артериальной гипертонией (АГ) под влиянием фиксированной комбинации амлодипин/валсартан.

Материал и методы. В исследование были включены 20 больных (возраст от 18 до 70 лет, 5 мужчин и 15 женщин) эссенциальной АГ в сочетании с метаболическим синдромом, анамнезом предшествующего неэффективного гипотензивного лечения, которые в течение 24 нед получали терапию фиксированной комбинацией амлодипин/валсартан в дозе 5/160 и 10/160 мг соответственно уровню артериального давления (АД). Оценивали изменение АД, также динамику регрессии ГЛЖ. Оценка экономической эффективности выполнялась на основе моделирования с применением специализированного программного обеспечения Decision Tree 4.xls.

Результаты. Для построения модели в качестве оценки эффективности лечения использовали данные о влиянии терапии фиксированной комбинацией амлодипин/валсартан на ГЛЖ. Больных распределяли по величине массы миокарда левого желудочка (ММЛЖ) (показатели исходно и через 24 нед терапии). Выявлено достоверное снижение ММЛЖ с 205.8 ± 50.4 до 181.9 ± 45.1 г ($p < 0.05$). В модели рассчитывали экономические и частотные показатели в перспективе на 10 лет: данная терапия позволяет избежать 36 смертей, 6 инсультов, 24 инфарктов миокарда на 1000 больных. Отсутствие необходимости лечения предотвращенных случаев осложнений может сэкономить 2 516 772,42 руб на каждую 1000 больных, что приведет к сокращению суммарных затрат на 1 пациента за 10 лет.

Заключение. Назначение фиксированной комбинации амлодипин/валсартан имеет не только клинические, но и фармакоэкономические преимущества. Применение данной комбинации эффективнее снижает риск острого инфаркта миокарда и смерти. Через 10 лет терапия фиксированной комбинацией амлодипин/валсартан позволяет сохранить максимальное число лет жизни и при меньших расходах. Несмотря на более высокую стоимость, терапия фиксированной комбинацией амлодипин/валсартан позволяет сэкономить за счет предотвращения фатальных и нефатальных сердечно-сосудистых осложнений.

Ключевые слова: фиксированная комбинация амлодипин/валсартан, гипертрофия левого желудочка, артериальная гипертония, фармакоэкономическая эффективность, моделирование.

РФК 2011;7(5):543-548

Economic benefits of left ventricular hypertrophy regression in patients with arterial hypertension

Е.И. Тарловская¹, Н.С. Максимчук^{1*}, С.В. Мальчикова¹, М.В. Авксентьева², И.Е. Сапожникова¹, Ю.А. Баландина¹

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

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

Aim. To evaluate by modelling the economic benefits of left ventricular hypertrophy (LVH) regression in patients with arterial hypertension (HT) due to therapy with fixed combination of valsartan/amlodipine.

Material and methods. 20 patients (15 females and 5 males, aged 18 to 70 years) with essential HT accompanied by metabolic syndrome with a history of previous ineffective antihypertensive therapy were included into the study. All patients were treated with fixed combination of amlodipine/valsartan in doses of 5/160 and 10/160 mg depending on blood pressure (BP) level. Treatment duration was 24 weeks. Changes in BP level, LVH regression were assessed. Economic evaluation was performed on the basis of modelling with the specialized software Decision Tree 4.xls.

Results. Effect of fixed amlodipine/valsartan combination therapy on LVH was used to estimate treatment effectiveness and to build the model. Patients were distributed according to left ventricular (LV) mass (at baseline and after 24 weeks of therapy). Significant decrease in LV mass from 205.8 ± 50.4 to 181.9 ± 45.1 g ($p < 0.05$) was revealed. The model took into account economic and frequency factors for 10 year prognosis: this therapy prevents 36 deaths, 6 strokes, 24 myocardial infarction per 1000 patients. Absence of need in treatment of these prevented events can save 2 516 772.42 RUR for every 1 000 patients. It would reduce the total costs per patient during 10 years.

Conclusion. Treatment with amlodipine/valsartan single pill combination has not only clinical advantages, but also pharmacoeconomic benefits. This combination reduces risk of acute myocardial infarction and death more effectively. Treatment with fixed valsartan/amlodipine combination saves maximum years of life with less cost during 10 years. Despite of higher pharmacotherapy costs, fixed valsartan/amlodipine combination reduces total costs due to prevention of fatal and nonfatal cardiovascular events.

Key words: fixed amlodipine/valsartan combination, left ventricular hypertrophy, arterial hypertension, pharmacoeconomic effectiveness, modeling.

Rational Pharmacother. Card. 2011;7(5):543-548

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

Сведения об авторах:

Тарловская Екатерина Иосифовна – д.м.н., профессор кафедры госпитальной терапии с курсом клинической фармакологии Кировской ГМА

Максимчук Надежда Сергеевна – ассистент той же кафедры
Мальчикова Светлана Владимировна – к.м.н., ассистент той же кафедры

Авксентьева Мария Владимировна – д.м.н., заместитель директора Научно-исследовательского института клинико-экономической экспертизы и фармакоэкономики при Российском национальном исследовательском медицинском университете
Сапожникова Ирина Евгеньевна – к.м.н., ассистент кафедры госпитальной терапии с курсом клинической фармакологии Кировской ГМА

Баландина Юлиана Алексеевна – ассистент той же кафедры

Во всем мире артериальная гипертензия (АГ) относится к социально значимым заболеваниям в связи с высокой распространенностью и риском развития сердечно-сосудистых осложнений и смертности от них [1-3]. Проведенный в 2002 г. анализ стоимости терапии АГ определил глобальность экономического бремени АГ для общества, которое составило 1,3% от внутреннего валового продукта Российской Федерации (РФ) [4].

Основные пути снижения социально-экономического бремени АГ должны быть направлены на первичную и вторичную профилактику АГ и ее осложнений, включая повышение охваченности лечением больных АГ и эффективности фармакотерапии.

Эффективная антигипертензивная терапия позволяет значительно уменьшать риск развития сердечно-сосудистых осложнений и смертность от них на 10-30% [5], что обеспечивает и экономическую выгоду, несмотря на высокую стоимость такой терапии [6]. Известно, что расходы на антигипертензивные препараты (АГП) составляют около 30% стоимости лечения АГ [7]. Поэтому принципиально важно, чтобы терапия была максимально эффективной в улучшении отдаленного прогноза пациентов с АГ [3].

Современная практика лечения больных АГ в рандомизированных клинических исследованиях свидетельствует о необходимости применения комбинированной антигипертензивной терапии. Назначение комбинированной терапии позволяет в 2 раза увеличить число пациентов, ответивших на терапию, повышает частоту достижения целевого уровня АД более чем на 70% [2]. Фиксированная комбинация амлодипин/валсартан хорошо зарекомендовала себя в лечении пациентов с АГ. Так, в исследовании ЭКСТРА-2 в условиях реальной клинической практики на российской популяции пациентов фиксированная комбинация амлодипин/валсартан продемонстрировала высокую антигипертензивную эффективность при всех степенях АГ [19]. Необходимо отметить, что в данном исследовании 39% пациентов имели ИБС, 19% пациентов – сахарный диабет 2 типа, что предопределило выбор данной комбинации в качестве активной терапии в настоящем исследовании.

Наряду с гипотензивным эффектом важным критерием оценки терапии является возможность регрессии гипертрофии левого желудочка (ГЛЖ) [8]. Опубликованы результаты более чем 500 работ, посвященных этой теме. Наиболее значимыми из них считаются исследования M.J. Koren et al. [9], A.P. Yurenev [10], Фримингемское исследование [11], работа M. Muiyesan et al. [12], а также исследования ELSA [13], LIFE [14] и HOPE [15]. Однако до настоящего времени не проводилась экономическая оценка преимуществ регресса ГЛЖ у пациентов с АГ.

Цель работы – оценить экономические преимущества регресса ГЛЖ у пациентов с АГ под влиянием лечения фиксированной комбинацией амлодипин/валсартан с помощью моделирования.

Материал и методы

Протокол и дизайн исследования были рассмотрены и утверждены на заседании Локального этического комитета при Кировской ГМА от 18 ноября 2009 г. (протокол №3). В исследование были включены 20 больных эссенциальной АГ в возрасте от 18 до 70 лет, из них 5 мужчин и 15 женщин. Критерием включения явилась АГ 2-3 степени в сочетании с метаболическим синдромом (МС) и предшествующей неэффективной

антигипертензивной терапией. Все пациенты проходили общепринятую процедуру подписания информированного согласия и могли прекратить участие в исследовании в любое время.

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

Всем пациентам была назначена фиксированная комбинация амлодипин/валсартан (Эксфорж, Novartis). Доза препарата зависела от степени повышения АД: у пациентов с уровнем АД 160/100-179/99 мм рт.ст. доза составила 5/160 мг 1 раз/сут; пациентам с повышением АД выше 180/100 мм рт.ст. – 10/160 мг 1 раз/сут. Длительность лечения составила 24 нед. Дополнительные антигипертензивные препараты в группе наблюдения не назначались.

Пациентам проводилось амбулаторное мониторирование АД, эхокардиоскопия выполнялась на аппарате Acuson 128XP/10c (США). По формуле R.Devereux (1983) рассчитывали массу миокарда левого желудочка (ММЛЖ): ММЛЖ=1,04x[(КДР+ЗСЛЖ+МЖП)³-КДР³]-13,6, где: МЖП – толщина межжелудочковой перегородки, КДР – конечный диастолический размер, ЗС – толщина задней стенки ЛЖ в диастолу; индекс массы миокарда будет рассчитан по формуле: ИММЛЖ=ММЛЖ/площадь поверхности тела (г/м²).

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

Оценка экономической эффективности была выполнена на основе моделирования с применением специализированного программного обеспечения Decision Tree 4.xls. В основу дерева решений легли полученные

нами данные о степени регресса ГЛЖ и результаты исследования LIFE [14], содержащего наиболее полную информацию о частоте развития осложнений АГ и смертности в зависимости от ГЛЖ. В качестве альтернатив в модели выступили лечение фиксированной комбинацией амлодипин/валсартан и любая другая неэффективная антигипертензивная терапия, которую больные получали до включения в исследование.

Моделирование проводилось на временном горизонте 10 лет; процесс терапии был разбит на 2 цикла длительностью 60 мес (средняя продолжительность наблюдения в исследовании LIFE). В течение каждого цикла пациент мог находиться в одном из следующих состояний: без сердечно-сосудистых осложнений (ССО), после ССО, смерть. Предполагалось, что состояние больного не меняется в течение всего цикла. По завершении цикла пациент мог остаться в том же состоянии или перейти в другое по следующим причинам: развитие острого нефатального или фатального осложнения АГ в соответствии с риском его развития. Состояние после осложнений АГ считали абсорбирующими, то есть пациент, попав в такое состояние, оставался в нем в течение всего оставшегося времени моделирования.

В ходе исследования схемы терапии сравнивали по ряду клинических, экономических и макроэкономических параметров: смертность, частота развития острых осложнений, число сохраненных лет жизни, число больных без осложнений, прямые медицинские затраты (затраты на лекарственную терапию пациента и стационарную помощь системы ЗО).

Стоимость амбулаторной терапии АГ рассчитывали исходя из данных о средней стоимости используемых лекарственных средств в аптечных организациях г. Кирова по ценам на 15.01.2011 г. Стоимость терапии острых осложнений в условиях стационара рассчитывали на основании стандартов медицинской помощи, тарифов на медицинскую помощь в объеме Территориальной программы ОМС по г. Кирову с 01.09.2009 г. с учетом реального койко-дня х 3 и анализа прейскурантов ЛПУ. Для всех расходов принятая годовая ставка дисконтирования, равная 5%.

Результаты

Общая характеристика больных, включенных в исследование, представлена в табл. 1.

У всех 20 пациентов имел место МС; сахарный диабет (СД) 2 типа был выявлен у 13 человек (52%). У 8 (40%) больных была выявлена концентрическая ГЛЖ, у 5 (25%) – концентрическое ремоделирование левого желудочка.

К концу исследования было зарегистрировано снижение систолического и диастолического АД на $45,6 \pm 8,7$ мм рт.ст. и $14,0 \pm 7,1$ мм рт.ст., соответственно

(табл. 2). Уровня целевого САД (<130 мм рт.ст.) достигли 12 (60%) пациентов, уровня целевого ДАД (<85 мм рт.ст.) – 7 (35%) пациентов.

Кроме того, прием фиксированной комбинации амлодипин/валсартан в течение 24 нед позволил добиться достоверного уменьшения массы миокарда левого желудочка с $205,8 \pm 50,4$ до $181,9 \pm 45,1$ г ($p < 0,05$, парный критерий Стьюдента) и индекса массы миокарда левого желудочка с $106,4 \pm 23,8$ до $95,1 \pm 20,3$ г/м² ($p < 0,05$).

Учитывая современные требования к обеспечению максимальной органопротекции с помощью антигипертензивных препаратов, для построения модели мы решили в качестве оценки эффективности лечения использовать не гипотензивные показатели, а данные о влиянии терапии фиксированной комбинацией амлодипин/валсартан на ГЛЖ. Для этого мы распределили больных, включенных в исследование, по величине массы миокарда ЛЖ (исходные показатели и достигнутые в процессе 24-нед лечения). Данные представлены в табл. 3.

Таблица 1. Характеристика пациентов, включенных в исследование (n=20)

Признак	Значение
Возраст, годы	$56,7 \pm 6,9$
Индекс массы тела, кг/м ²	$32 \pm 5,0$
Окружность талии, см	$109,6 \pm 10,2$
Продолжительность АГ, годы	$9,7 \pm 6,9$
Систолическое АД, мм рт.ст.	$172,3 \pm 11,6$
Диастолическое АД, мм рт.ст.	$100,1 \pm 4,4$
Частота сердечных сокращений, мин ⁻¹	$70,1 \pm 8,2$
Креатинин, мкмоль/л	$94,4 \pm 19,1$
Калий, мэкв/л	$4,4 \pm 0,6$
АЛТ, МЕ/л	$25,7 \pm 9,2$
АСТ, МЕ/л	$20,9 \pm 6,3$
Общий холестерин, ммоль/л	$6,0 \pm 1,1$
Глюкоза, ммоль/л	$6,8 \pm 1,2$

Таблица 2. Динамика АД в процессе лечения (n=20)

Показатель	Исходно	Через 12 недель	Δ
САД, мм рт.ст.	$172,3 \pm 11,6$	$127 \pm 4,8^*$	$-46,6 \pm 8,7$
ДАД, мм рт.ст.	$100,1 \pm 4,4$	$86,2 \pm 5,0^*$	$-14,0 \pm 7,1$

* различия с исходным значением достоверны ($p < 0,001$)

Таблица 3. Распределение пациентов по величине массы миокарда ЛЖ (%)

Группа	ММЛЖ<194	194≤ММЛЖ<263	ММЛЖ≥263
Лечение амлодипин/валсартан	69,2	23,1	7,7
Предшествующая терапия	47,4	42,1	10,5
ММЛЖ – масса миокарда левого желудочка в граммах			

Таблица 4. Затраты на лечение осложнений АГ

Осложнение АГ	Стоимость, руб.
Острый инфаркт миокарда	55712,97
Нестабильная стенокардия	31606,32
Коронарная ангиография с ЧКВ (со стентом)	169200 [16]
Острое нарушение мозгового кровообращения (ишемический инсульт)	85184,25
Транзиторная ишемическая атака	29688,77
Аорто-подвздошный тромбоз	52700 [16]
ЧКВ=чрескожное коронарное вмешательство	

Подсчет затрат на лечение осложнений осуществлялся по формуле: (стоимость койко-дня×число дней госпитализации)×3)+тариф на обязательные диагностические исследования+тарифицированные методы лечения. В табл. 4 представлены затраты на лечение осложнений АГ.

На рис. 1 представлена схема моделирования. Все ветви приводятся полностью только для группы, полу-

чающей фиксированную комбинацию амлодипин/валсартан; для группы предшествующей терапии вся приведенная структура древа повторяется.

В результате расчетов в модели получились следующие экономические и частотные показатели в перспективе на 10 лет (табл. 5).

На лечение фиксированной комбинацией амлодипин/валсартан пациентам необходимо тратить в 3 раза больше денег по сравнению с той терапией, которую они получали до включения в исследование (6 443,37 руб против 20 568 руб). Вместе с тем, терапия фиксированной комбинацией амлодипин/валсартан позволяет избежать 36 смертей, 6 инсультов и 24 инфарктов миокарда на 1000 больных. Мы посчитали, что отсутствие необходимости лечения предотвращенных случаев осложнений поможет сэкономить 2 516 772,42 руб на каждую 1000 больных, что приведет к сокращению суммарных затрат на 1 пациента за 10 лет. Кроме того, данная комбинация позволяет сохранить большее число лет жизни за счет уменьшения ГЛЖ и обеспечивает наименьшую стоимость 1 сохраненного года жизни.

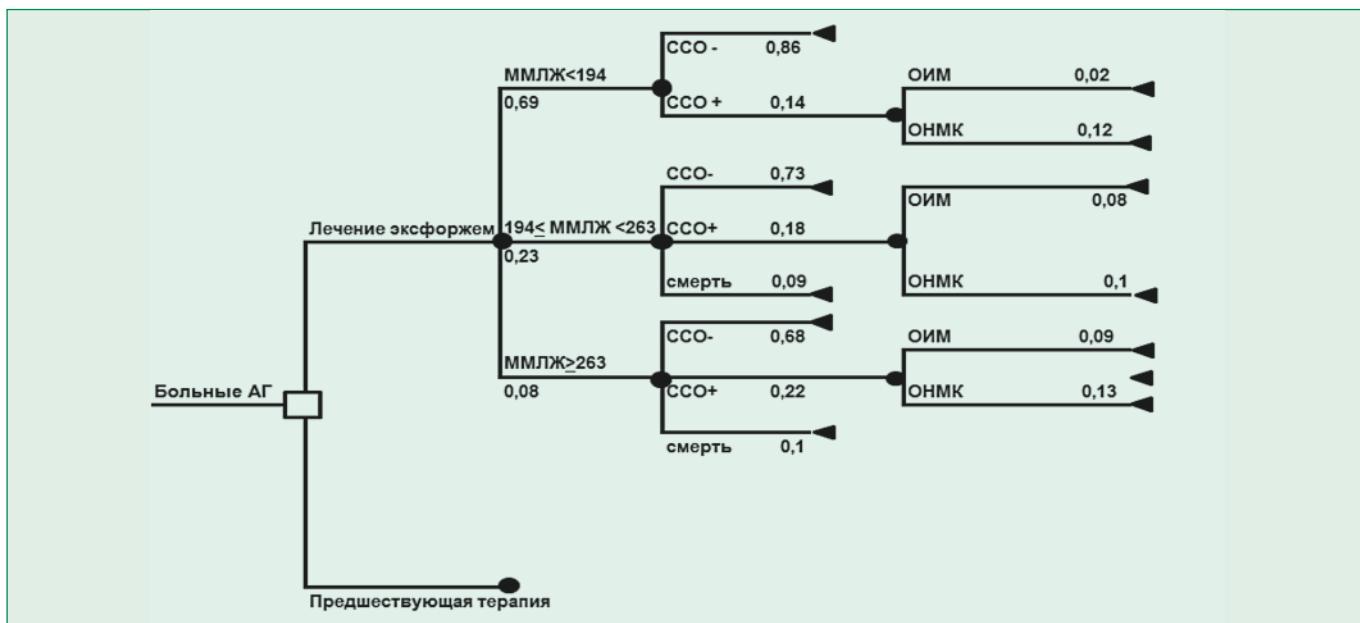


Рис. 1. Принципиальная схема моделирования

Таблица 5. Оценка эффективности затрат, определенная в процессе моделирования

Показатель	Лечение амлодипин/валсартан	Предшествующая терапия
Средние затраты на лечение 1 пациента в год, руб.	20 568,00	6 443,37
Вероятность развития инфаркта миокарда	69 на 1000	93 на 1000
Вероятность развития инсульта	196 на 1000	202 на 1000
Вероятность развития смерти за 10 лет	49 на 1000	85 на 1000
Суммарные затраты на 1 пациента за 10 лет, руб.	336 276,11	358 003,30
Сохраненные годы жизни (LYG)	9,6	9,3
Стоимость 1 LYG	35 028,75	38 494,95
LYG – life-year gained (сохраненные годы жизни)		



Рис. 2. Анализ чувствительности по стоимости месячного курса предшествующей антигипертензивной терапии
АГТ=антигипертензивная терапия

Надежность результатов модельного фармакоэкономического исследования можно оценить с помощью анализа чувствительности, который заменяет в этом случае статистическую обработку данных, полученных в ходе клинического испытания. Возможность значительных различий в стоимости антигипертензивной терапии делает подобный анализ особенно важным.

Анализ чувствительности может проводиться по одному, двум и трем параметрам одновременно. Анализ чувствительности по одному параметру означает, что изменяется только этот параметр, для остальных характерны базовые величины.

На рис. 2 отображено изменение показателя стоимости 1 сохраненного года жизни (LYG) при изменении стоимости антигипертензивной терапии. За базовую величину мы приняли стоимость терапии амлодипин/валсартан, а за динамическую – стоимость предшествующей антигипертензивной терапии в диапазоне $\pm 50\%$ от средней величины.

Так, анализ чувствительности показывает, что применение предшествующей антигипертензивной терапии оказывается экономически более выгодным лишь при стоимости менее 485 руб./мес, то есть в тех ситуациях, когда о качестве лекарственных средств можно судить с большими оговорками (рис. 2). При использовании более высокой стоимости доминировать начинает фиксированная комбинация амлодипин/валсартан,

то есть именно она обеспечивает наименьшую стоимость сохраненного года жизни.

Обсуждение

Необходимо отметить, что разработанная модель имеет ряд упрощающих допущений, что является приемлемым условием при математическом моделировании [17]. Важным допущением разработанной модели было условие 100% ответа на лечение и соблюдение 100% комплаенса, что является малореалистичным. Однако принятие такого допущения облегчает процесс построения сложной модели, делая ее более гибкой к вводимым данным [18]. Вместе с тем, важность всех этих допущений нивелируется тем фактом, что они касаются всех анализируемых видов медикаментозного вмешательства, а следовательно, при сравнении уже не играют значимой роли. Следующим допущением было отсутствие оценки развития побочных эффектов.

Кроме того, ввиду отсутствия контрольной группы результаты моделирования во многом обусловлены не самой терапией, а ее эффективностью, в частности способностью уменьшать ГЛЖ. Признавая это, мы хотели продемонстрировать экономические преимущества именно регресса ГЛЖ у пациентов с АГ, а использование фиксированной комбинации амлодипин/валсартан рассматривается в данном случае как возможный вариант эффективного лечения.

ГЛЖ является независимым фактором риска развития сердечно-сосудистых осложнений. Авторы крупного мета-анализа (80 двойных слепых клинических исследований), в котором проводилось сравнение разных групп препаратов по способности вызывать регресс ГЛЖ, пришли к заключению, что наибольшая степень снижения ИММЛЖ (13%) была отмечена у больных, получавших терапию блокаторами рецепторов ангиотензина II, на 11% – блокаторами кальциевых каналов, на 10% – ингибиторами АПФ, на 8% – диуретиками, на 6% – бета-адреноблокаторами [18].

Таким образом, лидирующие позиции в этом списке наряду с блокаторами ренин-ангиотензин-альдостероновой системы занимают пролонгированные блокаторы кальциевых каналов, что позволяет максимально защитить органы-мишени за счет синергизма не только антигипертензивного, но и плейотропных эффектов препаратов, входящих в комбинацию.

Взяя за основу информацию о частоте развития осложнений АГ и смертности в зависимости от ГЛЖ из исследования LIFE, мы смогли спрогнозировать окончательные результаты (конечные точки), используя клинические результаты собственного исследования («суррогатные» точки).

Оказалось, что эффективная терапия (фиксированной комбинацией амлодипин/валсартан), приводящая к регрессу ГЛЖ, сопряжена с развитием меньшего количества

инфарктов, инсультов и смерти. Клиническая эффективность влечет за собой экономические преимущества. Отсутствие необходимости лечения предотвращенных случаев осложнений поможет сэкономить более 2,5 млн руб на каждую 1000 больных. Кроме того, терапия фиксированной комбинацией амлодипин/валсартан позволяет сохранить большее число лет жизни за счет уменьшения ГЛЖ и обеспечивает наименьшую стоимость 1 сохраненного года жизни. Это несмотря на то, что данное лечение является более дорогостоящим. Это же подтверждает проведенный анализ чувствительности.

Клинико-экономический анализ становится важнейшим инструментом управления качеством медицинской помощи, так как позволяет соотнести клинические результаты с затратами, найти пути оптимизации, а нередко – и уменьшения затрат, позволяет более рационально перераспределить ресурсы для удовлетворения потребности пациентов в медицинской помощи.

В целом, данное исследование показало, что терапия фиксированной комбинацией амлодипин/валсартан, которая выступала в качестве клинически эффективного лечения, приводит к значимым экономическим преимуществам.

Для рационального использования ограниченных ресурсов, выделяемых на здравоохранение, и выбора в каждой конкретной клинической ситуации тех препаратов, которые обеспечат больному наиболее приемлемую эффективность и качество жизни с учетом реальных финансовых возможностей, необходима экономическая оценка эффективности различных гипертензивных медикаментов.

Литература

1. Giljarevskij S.R. Clinical effectiveness and cost-effectiveness of combination treatments with fixed-dose ACE inhibitor and thiazide diuretic. Farmateka 2005;10: 27-35. Russian (Гильяревский С.Р. Клиническая эффективность и экономическая целесообразность применения комбинированных препаратов с фиксированными дозами ингибитора ангиотензин-превращающего фермента и тиазидного фиксатора. Фарматека 2005;10: 27-35).
2. Ostroumova O.D., Nedogoda S.V., Mamaev V.I., Shorikova E.G. Pharmacoeconomic aspects of the effectiveness of inhibitors of the enzyme angiotenzinpreeraschayuscheego in hypertension and heart failure. Russkij medicinskij zhurnal 2003; 11(5): 262-266. Russian (Острумова О.Д., Недогода С.В., Мамаев В.И., Шорикова Е.Г. Фармакоэкономические аспекты эффективности ингибиторов ангиотензин-превращающего фермента при артериальной гипертонии и сердечной недостаточности. Русский медицинский журнал 2003; 11(5): 262-266).
3. Law M.R., Morris J.K., Wald N.J. Use of blood pressure lowering drugs in the prevention of cardiovascular disease: meta-analysis of 147 randomized trials in the context of expectations from prospective epidemiological studies. BMJ 2009; 338:b1665.doi: 10.1136/bmj.b1665.
4. Leonova M.V., Erofeeva S.B., Bykov A.V., Belousov Iu.B. Pharmacoeconomic analysis of antihypertensive therapy: advantages of fixed combinations. Kardiologija 2008;48(1):43-50. Russian (Леонова М.В., Ерофеева С.Б., Быков А.В., Белоусов Ю.Б. Фармакоэкономический анализ антигипертензивной терапии: преимущества фиксированных комбинаций. Кардиология 2008; 1: 43-50).
5. Massis B.M. Analyses of cost effectiveness in the management of essential hypertension: what they can and what they do not teach us. Clin Cardiol 1996; 19(Suppl.I): 810-816.
6. Fischer M.A., Avorn J. Economic implications of evidence-based prescribing for hypertension: can better care cost less? JAMA 2004; 291(15):1850-6.
7. Tarride J.-E., Morgan L., DesMeules M. et al. A review of the cost of cardiovascular disease. The Canadian journal of cardiology 2009; 25(6): 195-202.
8. Elisaf M., Liberopoulos E.N. Are the pleiotropic effects of drugs used for the prevention of cardiovascular disease clinically relevant? Curr Pharm Des 2009; 15(5):463-466.
9. Koren M.J., Savaage D.D., Casale P.N. Changes in left ventricular mass predict risk in essential hypertension. Circulation 1990; 82 (Suppl.11): 29.
10. Yurenko A.P. Management of essential hypertension in patients with different degrees of left ventricular hypertrophy: Multicentral trial. Am J Hypertens 1992; 5: 182-189.
11. Kannel W.B. Risk stratification in hypertension: new insights from the Framingham study. Am J Hypert 2000; 13: S3-S10.
12. Muijsen M.L., Salvetti M., Rizzoni D. et al. Association of change in left ventricular mass with prognosis during long-term antihypertensive treatment. Hypertension 1995; 13:1091-1097.
13. Kobalava Zh.D., Kotovskaja Ju.V. Hypertension and atherosclerosis: principal results of the ELSA study. Serdce 2002; 3:1-6. Russian (Кобалава Ж.Д., Котовская Ю.В. Артериальная гипертония и атеросклероз: основные результаты исследования ELSA. Сердце 2002; 3:1-6).
14. Dahlof B., Devereux R.B., Kjeldsen S.E., et al. Cardiovascular morbidity and mortality in the Losartan Intervention For Endpoint reduction in hypertension study (LIFE): a randomised trial against atenolol. Lancet 2002; 359:995-1003.
15. Hoogwerf B.J., Young J.B. The HOPE study. Ramipril lowered cardiovascular risk, but vitamin E did not. Cleve Clin J Med 2000; 67(4):287-93.
16. The price list for medical services. KOGUZ "Kirov Regional Hospital" from 23.01.2009. Russian (Прайс-лист на медицинские услуги. КОГУЗ "Кировская областная клиническая больница" от 23.01.2009).
17. Zethraeus N., Ben Sadrine W., Caulin F. et al. Models for assessing the cost-effectiveness of the treatment and prevention of osteoporosis. Osteoporos Int. 2002; 13(11):841-57.
18. Kanis J.A., Dawson A., Oden A. et al. Cost-effectiveness of preventing hip fracture in the general female population. Osteoporos. Int. 2001; 12(5):356-61.
19. Karpov Ju.A., Chazova I.E., Vigdorchik A.V. on behalf of the research team. Efficacy and safety of a fixed combination of amlodipine and valsartan in the treatment of hypertension in clinical practice: results of the Russian observational study EXTRA-2. Sistemnye gipertenzii 2010; 4: 14-20. Russian (Карпов Ю.А., Чазова И.Е., Вигдорчик А.В., от лица исследовательской группы. Эффективность и безопасность фиксированной комбинации амлодипина и валсартана в лечении артериальной гипертензии в условиях реальной клинической практики: результаты Российского наблюдательного исследования ЭКСТРА-2. Системные гипертензии 2010; 4: 14-20).
20. Klingbeil A.U. A meta-analysis of the effects of treatment on left ventricular mass in essential hypertension. Am J Med 2003; 115:41-46.

Заключение

Антигипертензивная терапия фиксированной комбинацией амлодипин/валсартан в течение 24 нед лечения не только позволяет добиться снижения АД до целевого уровня у большинства пациентов с АГ в сочетании с МС, но и приводит к регрессии ГЛЖ.

Построенная модель для клинико-экономического анализа не претендует на полноту описания изучаемых процессов, так как не учитывает всего множества факторов риска и клинических исходов АГ. Вместе с тем, анализ, проведенный на основе результатов собственного проспективного исследования и исследования, доказывающего взаимосвязь степени гипертрофии левого желудочка и осложнений АГ, показал, что назначение фиксированной комбинации амлодипин/валсартан больным с анамнезом неэффективной предшествующей антигипертензивной терапии имеет не только клинические, но и фармацеекономические преимущества. В частности, применение данной комбинации эффективнее снижает риск острого инфаркта миокарда и смерти. Это приводит к тому, что через 10 лет терапия фиксированной комбинацией амлодипин/валсартан позволяет сохранить максимальное число лет жизни и за меньшие деньги.

Таким образом, несмотря на более высокую стоимость лекарственного препарата, терапия фиксированной комбинацией амлодипин/валсартан позволяет экономить за счет предотвращения фатальных и нефатальных сердечно-сосудистых осложнений.

Поступила 18.09.2011

Принята в печать 03.10.2011

КУПИРОВАНИЕ ОСЛОЖНЕННОГО ГИПЕРТОНИЧЕСКОГО КРИЗА В ПРАКТИКЕ ТЕРАПЕВТА: МЕСТО УРАПИДИЛА И РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Г.П. Арутюнов, Л.Г. Оганезова*

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

Купирование осложненного гипертонического криза в практике терапевта: место урапидила и результаты исследования

Г.П. Арутюнов, Л.Г. Оганезова*

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

Цель. Сравнить эффективность и безопасность урапидила (раствор для внутривенного введения 5 мг/мл в ампулах по 5 и 10 мл) и эналаприлата (раствор для внутривенного введения 1,25 мг/мл в ампулах по 1 мл) в лечении осложненных гипертонических кризов при эссенциальной артериальной гипертонии (АГ) 1-3 ст.

Материал и методы. В сравнительное рандомизированное исследование включены 70 пациентов. Пациенты были рандомизированы в группу лечения урапидилом (раствор для внутривенного введения, начальная доза 12,5 мг; при отсутствии эффекта через 15 мин было возможно повторное введение 12,5 мг урапидила) или эналаприлатом (раствор для внутривенного введения; начальная доза 1,25 мг/мл). Оценивали частоту достижения целевого артериального давления (АД) и динамику АД и частоты сердечных сокращений (ЧСС) в группах.

Результаты. Частота достижения целевого АД в группе лечения урапидилом была выше, чем эналаприлатом (96,7% против 73,3%; $p<0,001$), за первый час систолическое АД (САД) в группе урапидила снизилось с $210,5\pm13,6$ до $157,8\pm8,3$ мм рт.ст. ($p<0,05$), а диастолическое АД (ДАД) – с $115,7\pm8,5$ до $86,9\pm9,1$ мм рт.ст. ($p<0,05$). В группе эналаприлата за первый час САД снизилось с $208,1$ до $182,5$ мм рт.ст. ($p<0,05$), ДАД – с $114,8$ до $95,0$ мм рт.ст. ($p<0,05$). В течение 6 ч в группе урапидила наблюдался более продолжительный и стойкий гипотензивный эффект. Оба препарата не оказывали достоверного влияния на ЧСС. Ни в одной группе не было выявлено значимых нежелательных явлений. За последние 72 ч у пациентов обеих групп не было зарегистрировано острых сосудистых событий.

Заключение. Урапидил является эффективным и безопасным препаратом для купирования осложненных гипертонических кризов, эффективность которого не уступает эналаприлату.

Ключевые слова: осложненный гипертонический криз, урапидил, эналаприлат, сравнительное исследование.

РФК 2011;7(5):549-554

Arresting of complicated hypertensive crises in the physician's practice: urapidil value and study results

Г.П. Арутюнов, Л.Г. Оганезова*

The Russian National Research Medical University named after N.I. Pirogov. Ostrovitianov str. 1, Moscow, Russia, 117997

Aim. To compare the efficacy and safety of urapidil (i/v solution 5 mg/ml in 5 and 10 ml ampoules) and enalaprilat (i/v solution 1.25 mg/ml in 1 ml ampoules) in the treatment of complicated hypertensive crises in patients with arterial hypertension, 1-3 degrees.

Material and methods. Patients with complicated hypertensive crisis ($n=70$) were included into the comparative randomized study. Patients were randomized for treatment with urapidil (the initial dose 12.5 mg; if there was no effect after 15 minutes it was possible to re-infused urapidil 12.5 mg) or enalaprilat (the initial dose 1.25 mg). The frequency of target blood pressure (BP) achievement, BP and heart rate dynamics, as well as safety of treatment were evaluated in groups during 6 hours.

Results. The frequency of target BP achievement in the urapidil treatment group was higher than this in enalaprilat group (96.7 vs 73.3%; $p<0.001$), for the first hour systolic BP (SBP) in the urapidil group reduced from 210.5 ± 13.6 to 157.8 ± 8.3 mmHg ($p<0.05$), and diastolic BP (DBP) - from 115.7 ± 8.5 to 86.9 ± 9.1 mmHg ($p<0.05$). In the enalaprilat group in the first hour SBP reduced from 208.1 to 182.5 mmHg ($p<0.05$), DBP – from 114.8 to 95.0 mmHg ($p<0.05$). During next 6 hours the urapidil group demonstrated longer lasting antihypertensive effect in comparison with enalaprilat. Both drugs did not have a significant effect on heart rate and showed no significant adverse events. In next 72 hours no one acute vascular event was registered in the patients of both groups.

Conclusion. Urapidil is an effective and safe drug for arresting of complicated hypertensive crises. Its efficacy is not inferior to this of enalaprilat.

Key words: complicated hypertensive crisis, urapidil, enalaprilat, comparative study.

Rational Pharmacother. Card. 2011;7(5):549-554

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

В настоящее время артериальная гипертония (АГ) является одним из наиболее широко распространенных заболеваний сердечно-сосудистой системы и выявляется у 25–30% взрослого населения развитых стран мира. В России ситуация еще более неблагоприятная: по данным эпидемиологического исследования, распространенность АГ среди мужчин составила 39,2%, а среди женщин – 41,1% [1]. Несмотря на развитие медицины и увеличение доли пациентов с АГ, постоянно получающих антигипертензивные препараты, гипертонические кризы (ГК) и их купирование остается крайне актуальной проблемой современной медицины. По данным разных исследователей, ГК развиваются у 1-7% больных АГ [2-5], до-

стигая в России 40 млн случаев в год [6], а в США – 500 тыс случаев ГК ежегодно [7]. Парадоксально, но в последнее десятилетие наблюдается тенденция не к снижению, а к увеличению числа ГК. Так, в Москве количество вызовов бригад скорой медицинской помощи к пациентам с ГК увеличилось с 236 540 в 2005 г. до 317 604 в 2009 г.

В рекомендациях РМОАГ/ВНОК по диагностике и лечению АГ (2008 г.) приведено точное и наиболее принятое в нашей стране определение понятия ГК – «острое возникшее выраженное повышение артериального давления (АД), сопровождающееся клиническими симптомами и требующее немедленного контролируемого его снижения с целью предупреждения или ограничения поражения органов-мишеней» [6].

Также ГК называют критическое повышение АД, при котором систолическое АД (САД) превышает 180 мм рт.ст., а диастолическое (ДАД) – 120 мм рт.ст. [8,9]. Это пороговое значение, однако, не является единогласно принятым, т.к. тяжесть клинической картины опреде-

Сведения об авторах:

Арутюнов Григорий Павлович – д.м.н., профессор, заведующий кафедрой терапии РНИМУ им. Н.И. Пирогова
Оганезова Лиана Григорьевна – к.м.н., ассистент той же кафедры

ляется не только абсолютными значениями АД, но также и величиной и частотой повышения АД [10,11].

При минимальной субъективной и объективной симптоматике ГК рассматривают как неосложненные, а при наличии опасных проявлений с субъективными и объективными признаками церебральных, сердечно-сосудистых и вегетативных нарушений называют осложненными [12].

Своевременное и адекватное купирование ГК крайне важно для предотвращения перехода неосложненного ГК в осложненный и прогрессирующего поражения органов-мишней. В ряде случаев пероральная терапия неэффективна и необходимо применение парентеральных средств. Кроме того, внутривенная терапия более управляема, чем пероральный или сублингвальный прием препаратов. На сегодняшний день проблема лечения ГК усугубляется тем, что выбор лекарственных средств с предсказуемым и управляемым антигипертензивным действием резко ограничен, причем некоторые из данных препаратов имеют значительные побочные эффекты.

Одним из перспективным препаратов является урапидил, который при быстром наступлении эффекта обладает наибольшей продолжительностью действия. Гипотензивный эффект урапидила объясняется, в первую очередь, селективной блокадой альфа1-адренорецепторов. Но в отличие от других антагонистов альфа1-адренорецепторов (например, празозина), которые действуют лишь на периферии, вызывая выраженную вазодилатацию, урапидилу свойственно центральное действие. В отличие от клонидина или гуанфацина, гипотензивный эффект которых объясняется центральным действием, центральный гипотензивный эффект урапидила связан не со стимуляцией альфа2-адренорецепторов, а со стимуляцией серотониновых 5-HT1A рецепторов хемочувствительной зоны продолговатого мозга и латерального ретикулярного ядра. Благодаря этому урапидил снижает активность пре-гангионарных симпатических нейронов и поэтому, несмотря на активное сосудорасширяющее и гипотензивное действие, не вызывает рефлекторной тахикардии. Более того, даже при быстром внутривенном введении урапидил не вызывает сколько-нибудь существенных нарушений сердечного выброса. Показано, что гипотензивное действие урапидила сопровождается не снижением, а повышением перфузии некоторых органов и тканей, в частности почек, кишечника и конечностей. Это происходит из-за того, что урапидил не препятствует симпатическим реакциям на физиологический стимул и не влияет на депрессорные и прессорные реакции, индуцированные барорецепторами (способность барорецепторов регулировать сердечное и системное кровообращение остается сохранный) [13].

На настоящий момент не было проведено сравнительных исследований урапидила у больных с осложненным ГК и внутривенной формы ингибитора ангиотензин-превращающего фермента (иАПФ) эналаприлата, который обладает выраженным гипотензивным действием в отношении как систолического, так и диастолического АД и довольно часто используется при лечении ГК в России. В связи с этим представляется актуальным проведение сравнительного исследования эналаприлата с урапидилом.

Целью настоящего исследования является оценка эффективности и безопасности препарата урапидил (раствор для внутривенного введения 5 мг/мл в ампулах по 5 мл и 10 мл) в сравнении с эналаприлатом (раствор для внутривенного введения 1,25 мг/мл в ампулах по 1 мл) в лечении осложненных гипертонических кризов при эссенциальной АГ 1-3 степени. В рамках исследования проводилось 2 подыскследования — по оценке влияния урапидила на показатели центральной гемодинамики и функцию почек.

Материал и методы

Пациенты. Критерии включения:

1. мужчины и женщины в возрасте от 18 лет до 70 лет;
2. установленный диагноз «первичная АГ 1-3 степени»;
3. наличие осложненного гипертонического криза, определяемого как повышение диастолического артериального давления (ДАД) выше 100 мм рт.ст., и признаков поражения органов-мишней, таких как гипертензивная энцефалопатия, стенокардия, носовое кровотечение;
4. наличие подписанного информированного согласия пациента на участие в клиническом исследовании;
5. отсутствие введения парентеральных форм гипотензивных препаратов на догоспитальном этапе.

Критерии невключения: сердечно-сосудистые катастрофы в течение 3 мес до начала исследования, любые тяжелые, декомпенсированные или нестабильные соматические заболевания или состояния, которые, по мнению исследователя, угрожают жизни больного или ухудшают прогноз заболевания (сердечная недостаточность, анемия, сахарный диабет, аутоиммунные, онкологические заболевания, сильные аллергические реакции, заболевания соединительной ткани и др.), вторичные АГ, гиперчувствительность к урапидилу, эналаприлу и вспомогательным веществам, входящим в состав изучаемых препаратов, аортальный стеноуз, открытый Боталлов проток; возраст до 18 лет, беременность, период лактации.

Критерий исключения: обнаружение признаков заболевания почек со снижением клубочковой фильтрации (СКФ) <60 мл/мин, вычисленных по формуле Кокрофта-Голта.

Критерии эффективности лечения: исчезновение или выраженное уменьшение клинической симптоматики ГК и снижение уровня САД<180 и ДАД<120 мм рт.ст. (или снижение ДАД на 20-25% в течение 60-120 мин при исходном ДАД<120 мм рт.ст.).

Оценивалась также продолжительность гипотензивного эффекта (от момента первого введения исследуемого препарата в течение 6 ч).

У всех пациентов получали добровольное письменное согласие на участие в исследовании. Проведение исследования одобрено локальным этическим комитетом.

Дизайн исследования. Набор пациентов в данное открытое рандомизированное сравнительное исследование осуществлялся в течение 6 мес.

Исследование включало следующие периоды:

1. Скрининг – оценка соответствия критериям включения/исключения.
2. Период рандомизации.
3. Период открытого лечения, который будет длиться до 6 ч.
4. Период наблюдения до 72 ч.

Во время скрининга после установления диагноза «осложненный ГК» пациентов просили находиться в горизонтальном положении в течение 30 мин без какого-либо гипотензивного лечения. В это время проводились забор крови и мочи для лабораторных исследований, измерение показателей центральной гемодинамики (центрального артериального давления [ЦАД], скорости пульсовой волны и индекса аугментации методом аппланационной тонометрии), электрокардиография (ЭКГ), измерение ЧСС и АД. Измерение АД осуществлялось ручным тонометром на основе аускультивного метода Н.С. Короткова на обеих руках в положении сидя дважды с 2-мин интервалом. Рука, на которой получено наиболее высокое артериальное давление при первом измерении, использовалась для всех измерений АД во время последующих визитов.

После скрининга, если пациент все еще удовлетворял всем критериям включения, пациенты методом случайных чисел были распределены на 2 группы лечения – урапидилом и эналаприлатом.

Урапидил (Эбрантил; Никомед, Германия), раствор для внутривенного введения 5 мг/мл в ампулах 5 мл и 10 мл, вводился внутривенно медленно в начальной дозе 12,5 мг; при отсутствии эффекта через 15 мин было возможно повторное введение 12,5 мг урапидила с дальнейшими интервалами не менее 15 мин до наступления эффекта или суммарной дозы 75 мг.

Эналаприлат (Энап Р; KRKA, Словения), раствор для внутривенного введения в ампулах 1,25мг/мл, вводили внутривенно медленно в течение 5 мин. Повторное введение было возможно только через 6 ч.

При отсутствии эффекта или при повторном повышении АД в течение 45 мин после начала лечения было возможно назначение пероральной терапии (каптоприл сублингвально в дозе 25 мг).

Значимые нежелательные явления (ЗНЯ) определялись как снижение САД ниже 100 мм рт.ст. с появлением транзиторной симптоматики со стороны нервной или сердечно-сосудистой систем. Нежелательные явления (НЯ) определялись как появление жалоб пациента без изменения неврологического статуса или изменений со стороны сердечно-сосудистой системы.

Для статистической обработки использовали статистический пакет Statistica 6.0. При изложении результатов пользовались методами описательной статистики. Все количественные показатели представлены в форме среднее значение ($M \pm$ стандартное отклонение (SD)). Для суждения о значимости различий между сравниваемыми показателями рассчитывали критерий Стьюдента (Student's t-values). Статистически значимыми признавали значения $p<0,05$.

Результаты

Всего в исследование включены 70 пациентов, из них в группе урапидила выбыло 4 пациента (1 отзыв согласия и 3 – СКФ<60 мл/мин), в группе эналаприлата – 5 человек (2 – отзыв согласия, 3 – СКФ<60 мл/мин). В конечный анализ данных были включены, соответственно, 31 и 30 человек из исследуемых групп.

Исходная клиническая характеристика пациентов представлена в табл. 1.

Эффективность лечения

Частота достижения целевого давления (в соответствии с критериями эффективности, установленными в данном исследовании) в группе урапидила была достоверно выше в сравнении с группой эналаприлата (96,7% против 73,3%; $p<0,001$), где 8 пациентам потребовалось назначение дополнительной гипотензивной терапии (рис. 1 а,б). При введении второй дозы урапидила целевого давления достигли 100% пациентов.

Динамика АД, ЧСС и показателей центральной гемодинамики

За первый час САД в группе урапидила снизилось с $210,5 \pm 13,6$ до $157,8 \pm 8,3$ мм рт.ст. ($p<0,05$), а ДАД – с $115,7 \pm 8,5$ до $86,9 \pm 9,1$ мм рт.ст. ($p<0,05$). В группе эналаприлата за первый час САД снизилось с $208,1$ до $182,5$ мм рт.ст. ($p<0,05$), ДАД – с $114,8$ до $95,0$ мм рт.ст. ($p<0,05$) (рис. 2).

Оценивалась также продолжительность гипотензивного эффекта (от момента первого введения препарата в течение 6 ч) (рис. 3). В группе урапидила наблюдался более продолжительный и стойкий гипотензивный эффект.

Таблица 1. Исходная клиническая характеристика пациентов, включенных в исследование

Параметр	Группа	
	Урапидил (n=31)	Эналаприлат (n=30)
Возраст, лет	60,61±8,31	60,77±8,20
Женщины, n (%)	20 (64,5)	18 (60)
САД, мм рт.ст.	210,49±13,63	208,13±13,6
ДАД, мм рт.ст.	115,71±8,54	114,8±6,53
ЧСС, уд/мин	83,16±11,23	80,23±9,93
ОНМК в анамнезе, %	6,45	3,33
ОИМ в анамнезе, %	9,7	13,3
Стенокардия в анамнезе, %	16,1	16,7
Клинические проявления:		
• гипертензивная энцефалопатия, %	25,8	33,3
• стенокардия, %	19,3	23,4
• носовое кровотечение, %	19,3	13,3
• энцефалопатия+носовое кровотечение, %	35,5	30
СКФ, мл/мин	73,45±7,79	70,37±7,57

Влияние на ЧСС

Оба препарата не оказывали достоверного влияния на ЧСС (рис. 4). В группе урапидила ЧСС снизилось с $85,5\pm16,9$ до $85,3\pm11,9$ уд/мин ($p>0,05$), в группе эналаприлата – с $87,4\pm10,0$ до $86,2\pm7,9$ уд/мин ($p>0,05$).

Нежелательные явления

Ни в одной группе не было выявлено ЗНЯ. В группе урапидила у 1 пациента (3,2%) наблюдалось снижение АД за первые 15 мин (САД на 25% [со 180 до 135 мм рт.ст.], ДАД на 27% [с 126 до 92 мм рт.ст.]), что сопровождалось появлением головной боли. При дополнительном обследовании данного пациента было выявлен атеросклероз сонных артерий. Также у 1

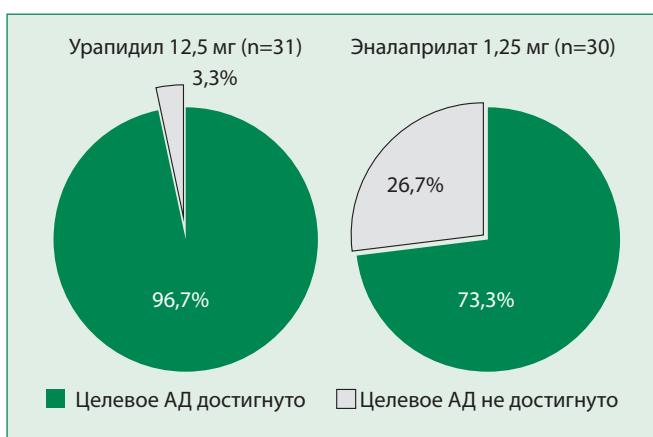


Рис. 1. Достижение целевого давления после введения первой дозы исследуемых препаратов

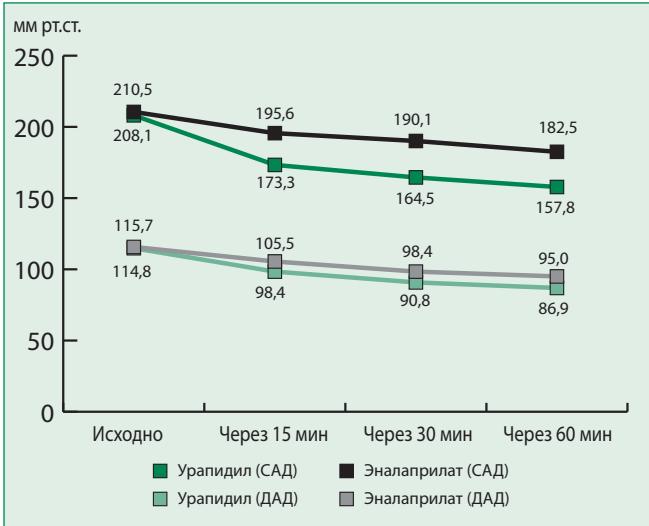


Рисунок 2. Динамика САД и ДАД после внутривенного введения урапидила и эналаприлата в течение первого часа

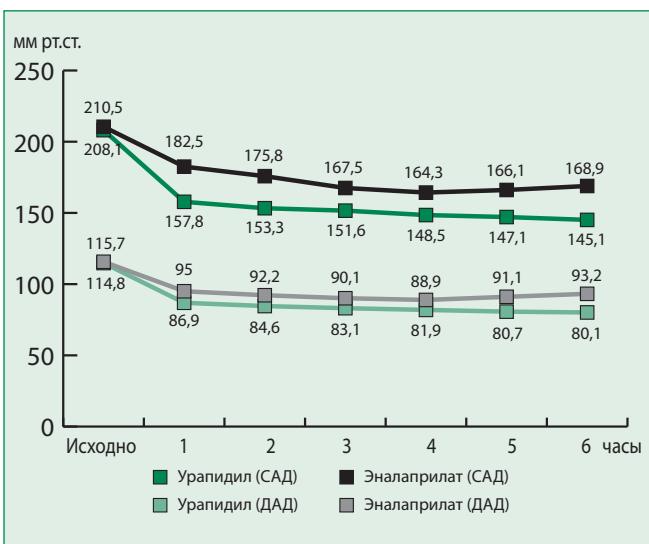


Рисунок 3. Динамика САД и ДАД в течение 6 ч после внутривенного введения первой дозы урапидила и эналаприлата

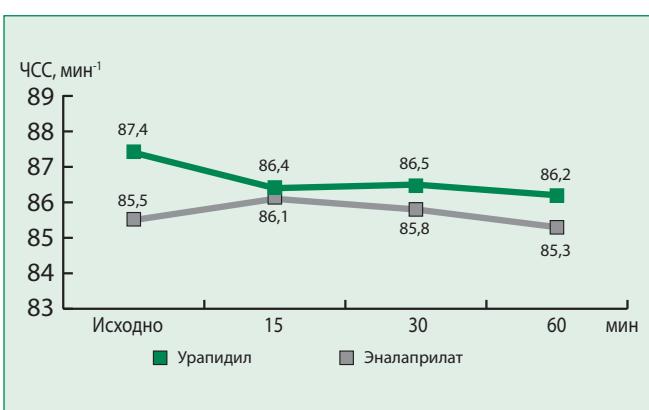


Рисунок 4. Динамика ЧСС после внутривенного введения первой дозы урапидила и эналаприлата

(3,2%) пациента было отмечено появление головокружения.

В группе эналаприлата отмечалось появление не значительной головной боли (n=1; 3,3%) и головокружения (n=1; 3,3%).

Наблюдение в течение 72 ч

Поскольку пациентам через 6 ч назначалась другая комбинированная терапия, то в течение последующего времени (до 72 ч) контролировалось развитие острых сосудистых событий (нарушение мозгового кровообращения, инфаркт миокарда), которые не были выявлены ни в одной группе исследования.

Обсуждение

Осложненные гипертонические кризы, несмотря на развитие фармакологии и улучшение контроля артериального давления у населения, остаются большой проблемой, с которой ежедневно сталкиваются терапевты и кардиологи. Число рекомендованных препаратов неуклонно растет, однако исследований по сравнению эффективности этих препаратов в лечении ГК, а также их безопасности, крайне мало. Эналаприлат – это единственный внутривенный ингибитор АПФ, разрешенный для купирования ГК, который достаточно часто используется на этапе скорой помощи и в стационарах России. Урапидил – блокатор постсинаптических альфа-1-рецепторов, также обладающий центральным действием, благодаря чему он является эффективным антигипертензивным эффектом без влияния на ЧСС. В этой связи очень важно, что урапидил был зарегистрирован в Российской Федерации.

В настоящем исследовании 73,3% пациентов достигли целевого давления при лечении эналаприлатом, что согласуется с данными других исследований [2,5]. Однако процент пациентов невысок, кроме того, неудобство применения этого препарата заключается в том, что клиническое действие наступает не в первые минуты, а начинается почти через 15 мин после в/в введения. Кроме того, период полувыведения эналаприлата на начальной стадии составляет приблизительно 11 ч, при этом он наблюдается в плазме крови на протяжении 96 ч, а повторное его введение возможно лишь через 6 ч. Отмечена хорошая переносимость данного препарата, однако его эффективность при ГК можно расценить как среднюю.

Урапидил – препарат, который обеспечивает начало снижения АД уже в течение 5 мин после введения, через 15 мин можно наблюдать уже выраженный клинический эффект. Период полувыведения после внутривенного болюсного введения составляет 2,7 ч (1,8-

3,9 ч), при неэффективности первой дозы урапидил можно повторно вводить уже через 15 мин.

В данном исследовании доля респондеров на 1-ю дозу урапидила составила 96,7%, на 2-ю дозу – 100%. Важно, что статистически достоверная разница между 2 группами лечения достигнута уже на 15-й мин после введения препаратов. Время до наступления эффективного снижения систолического и диастолического АД (САД<180 и ДАД<120 мм рт. ст., что составило минимум 15% от исходного значения) наблюдалось в группе урапидила уже на 15-й мин, в то время как в группе эналаприлата – лишь на 120-й мин.

Кроме того, продолжительность и стабильность гипотензивного эффекта урапидила были больше, чем в группе эналаприлата. В группе урапидила не было выявлено повторного подъема АД, в то время как в группе эналаприлата на 5-м ч после введения препарата наблюдается тенденция к повышению САД и ДАД ($p>0,05$).

В данном исследовании также показано, что повышения ЧСС на фоне лечения урапидилом и эналаприлатом не происходило. Это также согласуется с данными других исследований урапидила и отличает урапидил от альфа1-адреноблокаторов без центрального действия. Так, при сопоставимом снижении АД доксазозин достоверно увеличивал ЧСС в сравнении с плацебо ($\Delta 25\%$; $p<0,05$), в то время как урапидил – нет ($\Delta 12\%$; $p>0,05$). И при сравнении групп урапидила и доксазозина выявлено, что ЧСС в группе доксазозина была достоверно выше ($p<0,05$) [14].

Преимущества урапидила продемонстрированы и при его сравнении с нифедипином (сублингвально). В группе нифедипина процент пациентов, достигших целевого давления после первой дозы препарата, составил 70%, в то время как в группе эбрантила – 92%, причем не было пациентов, не достигших целевого давления [15]. Также урапидил сравнивали с нитропруссидом натрия при ГК. При сопоставимом снижении АД ($p=0,18$) в группе нитропруссида натрия побочные эффекты наблюдались у 7 пациентов, а в группе урапидила – лишь у 2 [16].

Применение в данном исследовании невысокой дозы урапидила (12,5 мг вместо 25 мг, которые ранее применялись в ряде работ) привело к более плавному снижению АД и редкому возникновению НЯ, число которых было сопоставимо с группой эналаприлата.

Заключение

Таким образом, на сегодняшний день благодаря развитию фармакологической отрасли возможно выбирать эффективные и безопасные препараты для купирования осложненных ГК.

Литература

1. Oganov R.G. The development of preventive cardiology in Russia. Kardiovaskulyarnaya terapiya i profilaktika 2004; 3(3) part 1: 10–14. Russian (Оганов Р.Г. Развитие профилактической кардиологии в России. Кардиоваскулярная терапия и профилактика 2004; 3(3) ч.1: 10–14).
2. Varonj, Marik P.E. The diagnosis and management of hypertensive crises. Chest 2000; 118: 214-27.
3. Vaughan C.J., Delanty N. Hypertensive emergencies. Lancet 2000; 356:411-7.
4. Elliott W.J. Clinical features and management of selected hypertensive emergencies. J Clin Hypertens 2004; 6:587-92.
5. Aggarwal M., Khan I.A. Hypertensive crisis: hypertensive emergencies and urgencies. Cardiol Clin 2006; 24:135-46.
6. National guidelines for diagnosis and treatment of hypertension. The Assembly of Experts SCRF, RM-SAH. Kardiovaskulyarnaya terapiya i profilaktika 2008; 7 (6) suppl 2: 1-32. Russian (Национальные рекомендации по диагностике и лечению артериальной гипертонии. Совет экспертов ВНОК, РМО-АГ. Кардиоваскулярная терапия и профилактика 2008; 7 (6) приложение 2: 1-32).
7. Rhoney D., Peacock W.F. Intravenous therapy for hypertensive emergencies, part 1. Am J Health-Syst Pharm 2009; 66:1343-52
8. Bales A. Hypertensive crisis. How to tell if it's an emergency or an urgency. Postgrad Med 1999; 105: 119-126, 130.
9. Zampaglione B., Pascale C., Marchisio M., Santoro A. The use of lacidipine in the management of hypertensive crises: a comparative study with nifedipine. J Cardiovasc Pharmacol 1994; 23 (Suppl 5):S116-118.
10. Gifford R. Management of hypertensive crises. JAMA 1991; 226: 829-835.
11. Finnerty FA. Hypertensive encephalopathy. Am J Med 1972; 52: 672-78.
12. Vertkin A.L., Gorodetskiy V.V., Topolianskiy A.V. et.al. Prehospital and other assistance to the sudden increase in blood pressure and hypertensive crisis. Russkiy meditsinskiy zhurnal 2001; 9(20): 863-867. Russian (Верткин А.Л., Городецкий В.В., Тополянский А.В. и др. Догоспитальная помощь при внезапном повышении АД и гипертоническом кризе. Русский медицинский журнал 2001; 9(20): 863-867).
13. Лукъянов М.М., Голиков А.П. Гипертонические кризы: основные положения диагностики, лечения и профилактики. Consilium-medicum 2010; 3:37-40.
14. Stoschitzky K., Stoschitzky G., Wonisch M., Brussee H. Differential effects of urapidil and doxazosin on heart rate. Eur J Clin Pharmacol 2007;63(3):259-62.
15. Hirschl M.M., Seidler D., Zeiner A. et.al. Intravenous urapidil versus sublingual nifedipine in the treatment of hypertensive urgencies. Am J Emerg Med 1993;11(6):653-6.
16. Hirschl M.M., Binder M., Bur A. et.al. Safety and efficacy of urapidil and sodium nitroprusside in the treatment of hypertensive emergencies. Intensive Care Med 1997;23(8):885-8.

Поступила 23.09.2011

Принята в печать 28.09.2011



Nycomed: a Takeda Company

ЭБРАНТИЛ®

урапидил
для внутривенного применения

Надёжный контроль
гипертензивных кризов



ООО «Никомед Дистрибуишн Сентэ» 119048, Москва, ул. Усачёва, 2, стр. 1, т: (495) 933 5511, ф: (495) 502 1625,
e-mail: russia@nycomed.com, www.nycomed.ru. Рег. уд. МЗ РФ: ЛСР-001751/09.
Полная информация в инструкции по применению. Информация для специалистов здравоохранения.

SRV02773



Преимущество препарата Небилет® перед «традиционными» β -адреноблокаторами – ДВОЙНОЙ МЕХАНИЗМ ДЕЙСТВИЯ

- **НЕБИЛЕТ® – β_1 -адреноблокатор с дополнительными вазодилатирующими свойствами**
- **Рекомендован как препарат первой линии для лечения АГ***
- **Рекомендован для пациентов с АГ с метаболическим синдромом и высоким риском развития СД***
- **Улучшает метаболические параметры у пациентов с СД типа 2****
- **Не вызывает развития новых случаев СД типа 2*****



* Рекомендации по лечению артериальной гипертонии (ESH/ESC), 2007.

** Schmidt A. C. et al. Blood pressure-lowering effect of nebivolol in hypertensive patients with type 2 diabetes mellitus. The YESTONO study. Clin Drug Invest. 2007; 27: 841–849.

*** Flather M. D. et al. Randomized trial to determine the effect of nebivolol on mortality and cardiovascular hospital admission in elderly patients with heart failure (SENIORS). Eur Heart J. 2005; 26: 215–225.

СРАВНИТЕЛЬНОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ ЭФФЕКТИВНОСТИ И ПЕРЕНОСИМОСТИ АНТИАНГИНАЛЬНЫХ ПРЕПАРАТОВ РАЗЛИЧНЫХ ГРУПП – НИТРОВАЗОДИЛАТОРА (ИЗОСОРБИДА-5-МОНОНИТРАТ ПРОЛОНГИРОВАННОГО ДЕЙСТВИЯ) И БЕТА-БЛОКАТОРА С ВАЗОДИЛАТИРУЮЩИМ ДЕЙСТВИЕМ (НЕБИВОЛОЛ) – У БОЛЬНЫХ СО СТАБИЛЬНОЙ СТЕНОКАРДИЕЙ

С.Ю. Марцевич¹, Н.П. Кутишенко¹, В.А. Егоров^{1*}, А.В. Загребельный¹, А.А. Серажим², Ю.В. Лукина¹, Н.А. Дмитриева¹

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

² Городская поликлиника №93. 127015, Москва, Бутырская ул., 65

Сравнительное исследование эффективности и переносимости антиангинальных препаратов различных групп – нитровазодилататора (изосорбига-5-мононитрат пролонгированного действия) и бета-блокатора с вазодилатирующим действием (небиволол) – у больных со стабильной стенокардией

С.Ю. Марцевич¹, Н.П. Кутишенко¹, В.А. Егоров^{1*}, А.В. Загребельный¹, А.А. Серажим², Ю.В. Лукина¹, Н.А. Дмитриева¹

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

² Городская поликлиника №93. 127015, Москва, Бутырская ул., 65

Цель. Сравнить эффективность и переносимость двух препаратов – вазодилататора (изосорбига-5-мононитрат пролонгированного действия) и бета-блокатора с вазодилатирующим действием (небиволол) – у больных со стабильной стенокардией напряжения.

Материал и методы. В рандомизированное двойное слепое плацебо-контролируемое перекрестное исследование были включены 19 больных ишемической болезнью сердца (стабильная стенокардия). Они попаременно получали небиволол 5 мг/сут или изосорбига-5-мононитрат 50 мг/сут. Эффективность препаратов оценивали по динамике клинических проявлений, количеству приступов стенокардии, потребности в сублингвальном приеме нитроглицерина, а также по динамике продолжительности нагрузочных проб на тредмиле.

Результаты. У больных, получавших изосорбига-5-мононитрат, в покое отмечали достоверное увеличение частоты сердечных сокращений (ЧСС) относительно плацебо на всех этапах исследования. В группе больных, получавших небиволол, ЧСС достоверно снижалась через 2 ч после приема препарата как после однократного приема, так и после 30 дней лечения ($p<0,001$). Через 2 ч после однократного приема как изосорбига-5-мононитрата ($454,3\pm37,1$ против $310,6\pm13,3$ с; $p<0,001$), так и небиволола ($428,6\pm33,3$ против $310,6\pm13,3$ с; $p<0,01$) продолжительность физической нагрузки на тредмиле относительно плацебо достоверно возрастила. Изосорбига-5-мононитрат и небиволол снижали количество приступов стенокардии через 1 мес лечения по сравнению с плацебо ($5,6\pm2,1$ и $4,3\pm1,4$, соответственно, против $8,6\pm2,4$ эпизодов в мес; $p<0,05$) и потребность в нитроглицерине ($5,5\pm2,6$ и $3,1\pm1,2$, соответственно, против $6,7\pm2,2$ таб/мес; $p>0,05$), при этом достоверных различий по этим показателям между исследованными препаратами выявлено не было.

Заключение. Небиволол в дозе 5 мг/сут не уступает по эффективности пролонгированному препарату изосорбига-5-мононитрату в дозе 50 мг/сут, достоверно снижает ЧСС, значительно реже вызывает головную боль и другие побочные эффекты.

Ключевые слова: бета-адреноблокатор, изосорбига-5-мононитрат, антиангинальная эффективность, ишемическая болезнь сердца, проба с физической нагрузкой, побочные эффекты. РПК 2011;7(5):555-560

A comparative study of efficacy and tolerability of antianginal drugs of different groups – nitrovasodilator (isosorbide-5-mononitrate sustained release) and beta-blocker with vasodilating action (nebivolol) – in patients with stable angina

S.Yu. Martsevich¹, N.P. Kutishenko¹, V.A. Egorov^{1*}, A.V. Zagrebelynn¹, A.A. Serazhim², Yu.V. Lukina¹, N.A. Dmitrieva¹

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

² City polyclinic №93. Butyrskaya str. 65, Moscow, 127015 Russia

Aim. To compare the efficacy and safety of the slow-release isosorbide-5-mononitrate and of the nebivolol in patients with stable angina.

Material and Methods. Patients (n=19) with ischemic heart disease (stable angina) were enrolled into randomized, double-blind, placebo-controlled, crossover study. They alternatively received nebivolol 5 mg QD or slow-release isosorbide-5-mononitrate 50 mg QD. The drug efficacy was assessed by changes in symptoms, angina attack number, sublingual nitroglycerin need, and treadmill test duration.

Results. Patients treated with isosorbide-5-mononitrate shown significant increase in heart rate (HR) at rest in all time check-points in comparison with patients receiving placebo. HR significantly decreased 2 hours after nebivolol intake both single one and after 30 days of treatment ($p<0,001$). Duration of treadmill exercise significantly increased (vs placebo) 2 hours after a single intake of both isosorbide-5-mononitrate ($454,3\pm37,1$ vs $310,6\pm13,3$ с; $p<0,001$) and nebivolol ($428,6\pm33,3$ vs $310,6\pm13,3$ с; $p<0,01$). In one month of treatment isosorbide-5-mononitrate and nebivolol reduced a number of angina episodes vs placebo ($5,6\pm2,1$ and $4,3\pm1,4$, respectively, vs $8,6\pm2,4$ episodes per month; $p<0,05$), the need for nitroglycerin ($5,5\pm2,6$ and $3,1\pm1,2$, respectively, vs $6,7\pm2,2$ sublingual tablets/month; $p>0,05$). No significant differences of these indicators were found between studied drugs.

Conclusion. Nebivolol 5 mg daily is not inferior to slow-release isosorbide-5-mononitrate 50 mg daily in antianginal efficacy, significantly reduces HR, and much less causes headache and other side effects.

Key words: beta-blocker, isosorbide-5-mononitrate, antianginal efficacy, ischemic heart disease, exercise tolerance test, side effects.

Rational Pharmacother. Card. 2011;7(5):555-560

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

Сведения об авторах:

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

Кутишенко Наталья Петровна – д.м.н., руководитель лаборатории того же отдела

Егоров Вадим Анатольевич – н.с. того же отдела

Загребельный Александр Васильевич – к.м.н., н.с.

Серажим Анна Аркадиевна – к.м.н., врач-терапевт Городской поликлиники № 93 г. Москвы

Лукина Юлия Владимировна – к.м.н., с.н.с. отдела профилактической фармакотерапии ГНИЦ ПМ

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

Основной целью лечения больных ишемической болезнью сердца (ИБС) со стабильной стенокардией является улучшение прогноза жизни за счет предотвращения инфаркта миокарда и смерти, а также сведение к минимуму или полное устранение симптомов заболевания [1-3]. Получившие широкое распространение во всем мире методы реваскуляризации миокарда – операции аортокоронарного шунтирования (АКШ) и чрескожное коронарное вмешательство (ЧКВ) – до недавнего времени считались одними из самых эффективных методов лечения ИБС, повсеместное применение которых ограничивалось лишь относительно высокой стоимостью вмешательств. Однако, по данным исследования ACIP (Asymptomatic Cardiac Ischemia Pilot Study), опубликованного еще в 1997 г., у 43% больных после реваскуляризации миокарда в течение первого года вновь появляются признаки преходящей ишемии миокарда [4]. Недавно опубликованные результаты исследований COURAGE (Clinical Outcomes Utilizing Revascularization and Aggressive Drug Evaluation) и STICH (Surgical Treatment for Ischemic Heart Failure) однозначно указывают на то, что операции ЧКВ и АКШ в целом не имеют преимуществ перед современной медикаментозной терапией (СМТ) по влиянию на прогноз жизни больных со стабильной стенокардией [5, 6]. Авторы исследования COURAGE делают вывод, что совместное применение ЧКВ и СМТ, примененной в исследовании, достоверно влияет только на частоту возникновения приступов стенокардии в первые три года после вмешательства, и указывают на высокую антиангинальную эффективность применения изолированной СМТ, отмечая, что различие между группами по «статусу свободы от стенокардии» полностью исчезает через 5 лет [5].

В соответствии с современными клиническими рекомендациями, считается необходимым использовать АКШ и ЧКВ при хронической ИБС лишь в строго оговоренных случаях, а медикаментозная терапия рассматривается как основное средство улучшения прогноза заболевания и снятия его симптомов. В рекомендациях выделяют три основных группы антиангинальных препаратов (рекомендация класса I), использующихся для предупреждения приступов стенокардии у больных ИБС, к которым относятся бета-адреноблокаторы (БАБ), пролонгированные антагонисты кальция и нитраты [7]. В реальной клинической практике при лечении стабильной стенокардии кардиологи наиболее часто используют сочетание БАБ и длительно действующих нитратов. Так, по данным недавно выполненного исследования Euro Heart Survey, БАБ и нитраты применялись в такой ситуации в 67% и 61% случаев, а частота применения антагонистов кальция была только 27% [8]. Такое положение отчасти может быть объяснено тем, что многие больные со стабильной стенокардией имеют ту или иную степень выраженности хронической сер-

дечной недостаточности (ХСН), в этой ситуации использование БАБ и нитратов считается наиболее обоснованным, поскольку препараты обеих групп могут уменьшать выраженность стенокардии и оказывают положительные гемодинамические и клинические эффекты при систолической дисфункции левого желудочка (ЛЖ) [9-13]. Также некоторые авторы склонны объяснять широкое применение нитратов их доказанной высокой эффективностью относительного уменьшения симптомов заболевания [14]. Однако в целом антиангинальная эффективность нитратов при стабильной стенокардии напряжения сопоставима с эффективностью других групп антиангинальных препаратов (антагонистов кальция, БАБ) [15].

Относительно недавно появились БАБ третьего поколения, обладающие не только собственно бета-адреноблокирующими свойствами, но и вазодилатирующим эффектом. Это высокоселективные БАБ, способные модулировать синтез оксида азота (НО) эндотелием сосудов и вызывать эндотелий-зависимую вазодилатацию [16-22]. Этот механизм действия имеет определенное сходство с таковым у нитратов, поэтому представляет интерес сравнить эффективность этих БАБ и нитратов, а также оценить, характерны ли для них такие нежелательные действия нитратов, как возникновение головной боли и развитие привыкания к ним.

Целью исследования, проведенного в отделе профилактической фармакотерапии ГНИЦ ПМ, было сравнить эффективность и переносимость двух препаратов – вазодилататора (изосорбида-5-мононитрат пролонгированного действия) и БАБ с вазодилатирующим действием (небиволол) – у больных со стабильной стенокардией.

Материал и методы

Рандомизированное двойное слепое плацебо-контролируемое перекрестное исследование отвело требованиям правил GCP (Good Clinical Practice) и соответствовало «Правилам клинической практики в Российской Федерации», утвержденным Приказом Минздрава РФ от 19.06.2003 г., № 266. Протокол исследования был одобрен Независимым этическим комитетом ГНИЦПМ. Каждый больной давал письменное информированное согласие на участие в исследовании.

В исследование были включены 19 мужчин с доказанной ИБС (стабильная стенокардия 2-3 функционального класса [ФК] по классификации Канадской ассоциации кардиологов). Диагноз ИБС подтверждался либо данными проведенной коронарографии (n=18; наличие стеноза на 75% или более, по крайней мере в одной коронарной артерии), либо задокументированным инфарктом миокарда в анамнезе (n=12), либо и тем и другим (n=12).

Критерии невключения: нестабильная стенокардия; инфаркт миокарда давностью менее 3 мес; сложные нарушения ритма и проводимости; сердечная недостаточность III-IV ФК (NYHA); артериальная гипертония, требующая регулярного приёма антигипертензивных препаратов; почечная и печёночная недостаточность в стадии декомпенсации; пороки сердца; дыхательная недостаточность; наличие серьезных сопутствующих заболеваний; плохая воспроизводимость проб с физической нагрузкой (ФН); плохая переносимость нитратов (по данным анамнеза).

Всем пациентам до включения в исследование проводилась исходная пробы с дозированной физической нагрузкой на тредмиле по модифицированному протоколу Bruce. При положительном результате пробы (типичный ангинозный приступ средней интенсивности) и/или динамика на ЭКГ (в виде депрессии сегмента ST не менее 0,1 мВ на расстоянии 80 мс от точки j в любом отведении) и хорошей её воспроизводимости пациенты включались в исследование и в дальнейшем рандомизировались по группам.

При каждой нагрузочной пробе регистрировались следующие показатели: T_1 – общая продолжительность нагрузки до возникновения приступа стенокардии интенсивностью 1 балл; T_{ST} – общая продолжительность нагрузки до возникновения на ЭКГ депрессии сегмента ST не менее 0,1 мВ на расстоянии 80 мс от точки j в любом отведении; T_2 – общая продолжительность нагрузки до развития приступа стенокардии средней интенсивности 2 балла.

В исследовании использованы препараты небиволол (Небилет®, Берлин-Хеми АГ/Менарини Групп) 5 мг и изосорбida-5-мононитрат (Эфокс лонг, Шварц Фарма Продукционс ГмбХ) 50 мг.

Всем больным за 7-10 дн до начала исследования (контрольный период) отменялись все антиангинальные препараты за исключением аспирина и сублингвального приема нитроглицерина для купирования приступов стенокардии. В этот период пациентам назначалось плацебо и дважды проводились нагрузочные тесты на тредмиле: через 24 ч после приема плацебо (в 10:00) и через 2 ч (в 12:30) после очередного приема плацебо. Воспроизводимость проб с физическими нагрузками у каждого пациента оценивалась сравнением этих 2-х нагрузок. Нагрузки считались воспроизводимыми, если разница продолжительности нагрузок на тредмиле, выполненных в период плацебо, не превышала 1 мин. После контрольного периода методом случайной рандомизации больные были распределены на две группы. Первая группа сначала принимала изосорбida-5-мононитрат в течение 1 мес, затем небиволол в течение 1 мес. Вторая группа сначала принимала небиволол, затем изосорбida-5-мононитрат. Препараты назначались по

1 таб утром (в 10:00). Коррекция дозы препаратов в процессе исследования не проводилась. Между двумя курсами терапии проводилась отмена препаратов на 7-10 дн, в течение которых больным назначалось плацебо.

В начале и в конце каждого курса терапии больным проводились нагрузочные пробы на тредмиле: через 2 ч после приема препарата (с 12:00 до 12:30) и в 10:00 следующего дня (через 24 ч после последнего приема препарата). Перед проведением всех нагрузочных тестов пациентам измерялось АД и ЧСС в положении сидя, а также регистрация электрокардиограммы (ЭКГ) в покое. В эти же дни больные заполняли анкеты на наличие головной боли на фоне приема препаратов. В конце каждого курса терапии пациенты сдавали дневники, в которых регистрировались частота приступов стенокардии и прием таблеток нитроглицерина.

Эффективность выбранных доз исследуемых препаратов оценивали по динамике клинических проявлений, количеству приступов стенокардии, потребности в сублингвальном приеме нитроглицерина, а также по динамике продолжительности нагрузочных проб на тредмиле. Доза препарата считалась эффективной, если через 2 ч после приёма препарата продолжительность нагрузочной пробы увеличивалась более чем на 20% по сравнению с нагрузкой, проведенной после приема плацебо, если продолжительность нагрузочной пробы увеличивалась на 120 сек и более, доза считалась высокоэффективной.

На каждом визите исследователь фиксировал распределение исследуемых препаратов и производил подсчет возвращенного препарата. Приверженность лечению определялась по формуле: Количество принятых таблеток/количество дней лечения $\times 100\%$.

Статистическая обработка результатов проводилась стандартными методами. Все данные были проверены на нормальность распределения. Дальнейшее сравнение результатов проводилось с использованием t-теста для парных выборок (сравнение в группе до и после) и t-теста для непарных выборок (сравнение между двумя группами). Статистически значимыми считали различия при уровне $p < 0,05$. Данные представлены в виде средней и стандартного отклонения средней ($M \pm m$).

Результаты

Средний возраст пациентов составил $60,8 \pm 1,7$ г. Большинство пациентов ($n=16$) имели стенокардию 2 ФК, а 3 пациента – 3 ФК. Длительность заболевания составила от 2 до 20 лет (в среднем $8,7 \pm 1,1$ г.).

Исследование полностью завершили 17 больных, два пациента выбыли из исследования на фоне приема небиволола, не явившись на последний визит по причинам, не связанным с приёмом исследуемых препаратов.

Сравнение изосорбида мононитрата и небиволола при стенокардии

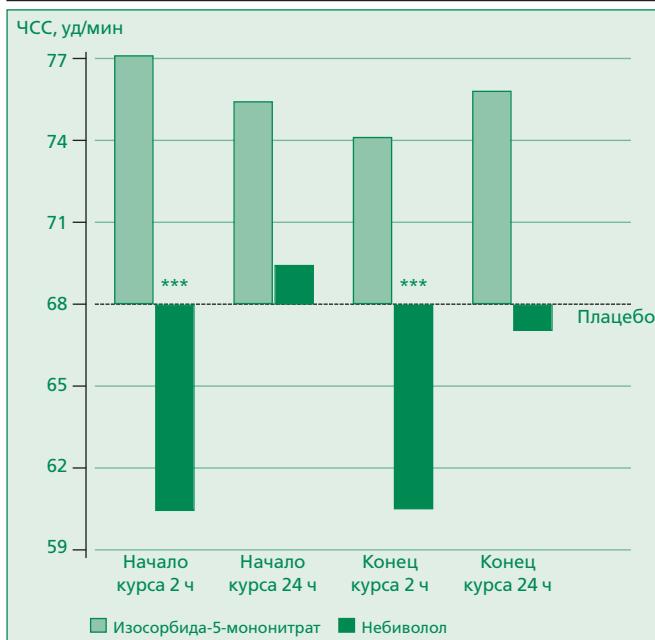


Рисунок 1. ЧСС в разные периоды исследования относительно плацебо

***-p<0,001 (по сравнению с противоположной группой).

Приверженность лечению оставалась в предусмотренных протоколом рамках: >75% но <115%, ни один пациент не выбыл из исследования по данному критерию.

Применение плацебо не оказывало достоверного влияния на продолжительность физической нагрузки на тредмиле. Применяемые препараты не оказывали достоверного влияния на уровень АД.

У больных, получавших изосорбида-5-мононитрат, в покое отмечалось достоверное увеличение ЧСС относительно плацебо на всех этапах исследования. В группе больных, получавших небиволол, ЧСС достоверно снижалась через 2 ч после приема препарата как после однократного приема, так и после 30 дн лечения

(p<0,001) (рис. 1).

Через 2 ч после однократного приема как изосорбида-5-мононитрата, так и небиволола продолжительность физической нагрузки на тредмиле относительно плацебо достоверно возрастала. Этот прирост был несколько более выражен после приема изосорбид-5-мононитрата, чем после приема небиволола, однако различия между препаратами не были статистически значимыми. Через 24 ч после однократного приема изосорбида-5-мононитрата и небиволола статистически значимых различий продолжительности физической нагрузки на тредмиле относительно плацебо также зарегистрировано не было.

В обеих группах через 1 мес регулярного лечения через 24 ч после приема очередной дозы препарата продолжительность нагрузки не отличалась от таковой на фоне применения плацебо. В каждой из групп продолжительность физической нагрузки на тредмиле через 2 ч после очередного приема препарата достоверно не отличалась от таковой после однократного приема.

Небиволол в суточной дозе 5 мг и изосорбида-5-мононитрат в суточной дозе 50 мг демонстрировали сходную антиангиальную (увеличение времени нагрузочного теста до появления болей средней интенсивности – T2) и антиишемическую (увеличение времени нагрузочного теста до появления ишемической депрессии сегмента ST – Tst) эффективность, при этом разница между группами не достигала статистически значимых величин (p>0,05). Сравнительные данные по антиангиальной и антиишемической эффективности небиволола и изосорбида-5-мононитрата представлены в табл. 1.

Эффективность выбранных доз изосорбида-5-мононитрата (50 мг/сут) и небиволола (5 мг/сут) зарегистрирована, соответственно, у 78,9% и 52,9% па-

Таблица 1. Продолжительность проб с физической нагрузкой в различные периоды исследования

Время	Плацебо				Изосорбида-5-мононитрат				Небиволол			
	Начало курса	Конец курса	Начало курса	Конец курса	Начало курса	Конец курса	Начало курса	Конец курса	Начало курса	Конец курса	Начало курса	Конец курса
24 ч	2 ч	24 ч	2 ч	24 ч	2 ч	24 ч	2 ч	24 ч	2 ч	24 ч	2 ч	2 ч
T _{ST} , сек	310,6±15,9	310,6±13,3	338,2±30,0	454,3±37,1***	369,7±27,9*	521,7±33,4***	372,2±31,5	428,6±33,3**	389,5±35,9	438,2±36,2**		
T ₂ , сек	367±26,9	341,8±15,7	378,1±25,1	497,4±29,0***	391,3±25,7	544,4±28,7***	401,7±27,1	454,9±30,0***	420,3±30,7	459,4±33,3**		

достоверность различий * - p<0,05; ** - p<0,01; *** - p<0,001 по сравнению с плацебо

Таблица 2. Течение стенокардии на фоне приема исследуемых препаратов

Параметр	Плацебо		Изосорбида-5-мононитрат		Небиволол	
	Начало курса	Конец курса	Начало курса	Конец курса	Начало курса	Конец курса
Приступы	8,6±2,4	5,1±1,8	5,6±2,1*	7,0±1,9	4,3±1,4*	
НТГ	6,7±2,2	2,9±1	5,5±2,6	5,4±2,0	3,1±1,2	

достоверность различий * - p<0,05 по сравнению с плацебо. Приступы – количество приступов за 1 мес; НТГ – потребность в нитроглицерине (таб/мес)

Таблица 3. Частота различных побочных эффектов в разные периоды исследования

Побочный эффект	Плацебо	Изосорбida-5-мононитрат		Небиволол	
		Начало курса	Конец курса	Начало курса	Конец курса
Головная боль	0	3	9	0	1
Гипотония	0	1	0	0	0
Головокружение	0	1	0	0	0
Сердцебиение	0	0	1	0	0
Слабость	0	1	2	2	2
Всего	0	6	12	2	3

циентов в начале лечения, через мес регулярного приема эффективность доз составила 84,2% и 52,9%, соответственно.

Анализ клинического эффекта по количеству приступов стенокардии и принятых таблеток нитроглицерина показал, что оба исследованных препарата достоверно снижали количество приступов стенокардии через 1 мес лечения ($p<0,05$), потребность в нитроглицерине также снижалась, однако это снижение не достигло статистически значимых величин, при этом достоверных различий по этим показателям между исследованными препаратами выявлено не было (табл. 2).

Побочные эффекты были зарегистрированы в обеих группах, однако их частота и выраженность значительно отличались. Так, в группе пациентов, получавших в течение 1 мес изосорбida-5-мононитрат, было зарегистрировано 12 случаев побочных эффектов, в группе, получавшей небиволол, таких эпизодов было зарегистрировано 3 (табл. 3). Частота возникновения средней и тяжелой головной боли в группе пациентов, получавших изосорбida-5-мононитрат, была значительно выше, чем в группе, принимавшей небиволол, при этом возникавшая на фоне небиволола головная боль оценивалась пациентом как слабая.

При анализе в группах пациентов, где назначенная терапия вызывала прирост продолжительности физической нагрузки относительно плацебо на 20% и более, выбранные дозы были высокоэффективны при однократном приеме и в конце лечения у 86,6% и 93,3% больных, получавших изосорбida-5-мононитрат, и, соответственно, у 88,8% и 66,6% пациентов в группе небиволола. Анализ клинического эффекта по количеству принятых таблеток нитроглицерина в тех же группах пациентов показал, что небиволол, назначенный в минимально эффективной дозе, достоверно ($p<0,05$) снижал потребность в приеме нитроглицерина.

Обсуждение

Исследование было проведено на однородной группе больных с доказанной ИБС с помощью рандо-

мизированного двойного слепого плацебо-контролируемого перекрестного метода, что позволило получить достоверные данные, максимально исключив влияние субъективных факторов. Исследование продемонстрировало сопоставимый по выраженности антиангинальный эффект небиволола (Небилет[®]) и нитрата пролонгированного действия (Эфокс лонг).

На момент планирования исследования нам не удалось найти данных по прямым сравнительным исследованиям эффективности и переносимости изосорбida-5-мононитрата и небиволола, поэтому выбор разовых доз сравниваемых препаратов был произведен в соответствии с инструкциями производителей и имевшимся собственным опытом [23]. Очевидно, что использованная доза небиволола (5 мг) вызывала клинически значимые антиангинальный и антиишемический эффекты только в половине случаев, однако полученные результаты в целом согласуются с данными других исследователей о влиянии небиволола на показатели переносимости физической нагрузки при стабильной стенокардии [18-20]. В частности указывается, что средняя доза небиволола, при которой удается достичнуть достоверного антиангинального и антиишемического эффектов, составляет 7,5 мг/сут [24]. Учитывая хорошую переносимость небиволола, зарегистрированную в нашем исследовании, в дальнейшем можно смело рекомендовать его назначение в больших дозах, рассчитывая при этом получить и более выраженный антиангинальный эффект.

Важно, что небиволол (в отличие от изосорбida-5-мононитрата) вызывал отчетливое снижение ЧСС, что весьма существенно при длительной терапии, т.к. повышение ЧСС в настоящее время рассматривается как prognostически неблагоприятный фактор [25].

Необходимо подчеркнуть, что переносимость небиволола была значительно лучше переносимости изосорбida-5-мононитрата и что этот препарат, несмотря на наличие вазодилатирующих свойств, практически лишен способности вызывать головную боль, часто заставляющую прекращать терапию нитратами.

Заключение

Проведенное исследование показало, что небиволол является эффективным препаратом для лечения стабильной стенокардии напряжения. На фоне терапии небивололом достоверно улучшаются показатели переносимости физической нагрузки. Эффективность небиволола в дозе 5 мг/сут в отношении

прироста физической нагрузки, снижения частоты ангинозных приступов не уступает таковой при применении пролонгированного изосорбида-5-мононитрата в дозе 50 мг/сут. При приеме небиволола значительно реже возникают побочные эффекты, особенно такой характерный для нитровазодилататоров, как головная боль.

Литература

1. Treatment of stable angina. The recommendations of a special commission of the European Society of Cardiology. Russkiy meditsinskiy zhurnal 2006;14(20):1402-6. Russian (Лечение стабильной стенокардии. Рекомендации специальной комиссии Европейского общества кардиологов. Русский медицинский журнал 2006;14(20):1402-6).
2. Chazov EI. Problems in the treatment of patients with ischemic heart disease. Ter Arkh. 2000;72(9):5-9. Russian (Чазов Е.И. Проблема лечения больных ишемической болезнью сердца. Терапевтический архив 2000;(9):5-9).
3. Metelitsa VI. Handbook of clinical pharmacology of cardiovascular drugs. Moscow: MIA; 2005. Russian (Метелица В.И. Справочник по клинической фармакологии сердечно-сосудистых лекарственных средств. М.: МИА; 2005).
4. Davies R.F., Goldberg A.D., Forman S. et al. Asymptomatic Cardiac Ischemia Pilot (ACIP) study two-year follow-up: outcomes of patients randomized to initial strategies of medical therapy versus revascularization. Circulation. 1997; 95: 2037-2043.
5. Boden W.E., O'Rourke R.A., Teo K.K. et al. Optimal medical therapy with or without PCI for stable coronary disease. N Engl J Med 2007;356:1503-1516.
6. 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.
7. Fox K., Garcia M.A., Ardissono D. et al. Guidelines on the management of stable angina pectoris: executive summary: the Task Force on the Management of Stable Angina Pectoris of the European Society of Cardiology. Eur Heart J 2006;27:1341-1381.
8. Daly C.A., Clemens F., Sendon J.L. et al. The clinical characteristics and investigations planned in patients with stable angina presenting to cardiologists in Europe: from the Euro Heart Survey of Stable Angina. Eur Heart J 2005;26:996-1010.
9. Packer M., Bristow M.R., Cohn J.N. et al. The effect of carvedilol on morbidity and mortality in patients with chronic heart failure. U.S. Carvedilol Heart Failure Study Group. N Engl J Med 1996;334:1349-1355.
10. The Cardiac Insufficiency Bisoprolol Study II (CIBIS-II): a randomized trial. Lancet 1999;353:9-13.
11. Effect of metoprolol CR/XL in chronic heart failure: Metoprolol CR/XL Randomized Intervention Trial in Congestive Heart Failure (MERIT-HF). Lancet 1999;353:2001-2007.
12. Elkayam U., Johnson J.V., Shotan A. et al. Intermittent large dose nitrates added to standard therapy, improves left ventricular function and exercise capacity in patients with chronic heart failure. J Am Coll Cardiol 1999;33:188A.
13. Sussex B.A., Campbell N.R., Raju M.K., McKay D.W. The antianginal efficacy of isosorbide dinitrate therapy is maintained during diuretic treatment. Clin Pharmacol Ther 1994;56:229-234.
14. Darius H. Role of nitrates for the therapy of coronary artery disease patients in the years beyond 2000. J Cardiovasc Pharmacol 1999;34 Suppl 2:S15-20.
15. ACC/AHA/ACP-ACIM Guidelines for the management of patients with chronic stable angina. A report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. JACC 2003;41:159-168.
16. Van Nueten L., Walgraeve H. Pharmacodynamic effects of Nebivolol. JRF Clinical Research Report on R67555. January 1995.
17. Cheymol G., Woestenborghs R., Snoeck E. et al. Pharmacokinetic study and cardiovascular monitoring of nebivolol in normal and obese subjects. Eur J Clin Pharmacol 1997;51:493-8.
18. Cherchi A. et al. Antianginal and antiischemic activity of nebivolol in stable angina of effort. Drug Invest 1991;3(Suppl 1):86-98.
19. Ruf G., Trenk D., Jahnchen E., Roskamm H. Determination of the antiischemic activity of nebivolol in comparison with atenolol. Int J Cardiol 1994;43:279-85.
20. Ulvenstam G. A single blind dose-ranging study of the effect of nebivolol in patients with angina pectoris. Drug Invest 1991;3 (Suppl 1):199-200.
21. Makolkin V.I. Nebivolol - a new generation of beta-blockers. Kardiologija 2000;(12):69-71. Russian (Маколкин В.И. Небиволол – представитель нового поколения б-адреноблокаторов. Кардиология 2000;(12):69-71).
22. Munzel T., Gori T. Nebivolol. The somewhat-different β -adrenergic receptor blocker. JACC 2009;54:1491-9.
23. Martsevich S.Iu., Semenova Iu.E., Alimova E.V. et al. Selection of therapy with nitrates in patients with stable effort angina: results of comparative study of common isosorbide dinitrate and long acting preparation of isosorbide-5-mononitrate. Kardiologija. 2005;45(11):42-5. Russian (Марцевич С.Ю., Семенова Ю.Э., Алимова Е.В. и др. Выбор терапии нитратами у больных со стенокардией напряжения: сравнительное исследование обычных таблеток изосорбид динитрата и препарата изосорбида-5-мононитрата пролонгированного действия. Кардиология 2005;45(11): 42-45).
24. Gavrilov Y.V., Sulimov V.A., Makolkin V.I. Nebivolol in treatment of stable exertional angina pectoris. Rational Pharmacother Card 2007; 2:11-15. Russian (Гаврилов Ю.В., Сулимов В.А., Маколкин В.И. Небиволол в лечении стабильной стенокардии напряжения. РФК 2007; 2:11-15).
25. Fox K., Ford I., Steg P.G. et al. Heart rate as a prognostic risk factor in patients with coronary artery disease and left-ventricular systolic dysfunction (BEAUTIFUL): a subgroup analysis of a randomised controlled trial. Lancet 2008;372(9641):817-821.

Поступила 06.10.2011
Принята в печать 10.10.2011

АНАЛИЗ ПРЯМЫХ ЗАТРАТ, АССОЦИИРОВАННЫХ С ПРИМЕНЕНИЕМ ВАРФАРИНА У ПАЦИЕНТОВ С ФИБРИЛЛЯЦИЕЙ ПРЕДСЕРДИЙ

Ю.Б. Белоусов¹, И.С. Яволов², Д.Ю. Белоусов^{3*}, Е.В. Афанасьева³

¹ Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова.

117997, Москва, ул. Островитянова, д.1

² Научно-исследовательский институт Физико-химической медицины.

119992, Москва, Малая Пироговская ул., д.1

³ Центр фармакоэкономических исследований. Москва; <http://healtheconomics.ru>

Анализ прямых затрат, ассоциированных с применением варфарина у пациентов с фибрилляцией предсердий

Ю.Б. Белоусов¹, И.С. Яволов², Д.Ю. Белоусов^{3*}, Е.В. Афанасьева³

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

² Научно-исследовательский институт Физико-химической медицины. 119992, Москва, Малая Пироговская ул., д.1

³ Центр фармакоэкономических исследований. Москва; <http://healtheconomics.ru>

Цель. Провести анализ структуры затрат, ассоциированных с подбором дозы варфарина и контролем международного нормализованного отношения (МНО) при терапии больных с фибрилляцией предсердий (ФП) в расчёте на 1 год лечения.

Материал и методы. Распространённость ФП была рассчитана на основе данных крупных популяционных исследований. Данные о затратах при оказании помощи в рамках программы обязательного медицинского страхования (ОМС) взяты из генерального тарифного соглашения на 2011 г. одного из субъектов России. Данные о стоимости медицинских услуг в амбулаторно-поликлинических отделениях лечебно-профилактических учреждений и в коммерческих лабораториях взяты с Интернет-сайтов соответствующих организаций. Затраты на приобретение портативного коагулометра и тест-полосок рассчитаны исходя из коммерческого предложения Интернет магазина. Проведён анализ затрат, ассоциированных с подбором дозы и контролем эффективности и безопасности терапии варфарином с применением анализа стоимости болезни.

Результаты. Теоретически около 539 тыс. чел. в РФ должны получать терапию варфарином и нуждаются в постоянном контроле МНО. В системе ОМС затраты на варфарин составляют менее 1% общих затрат, а прямые затраты на терапию и контроль составляют около 4 058,12 руб/человека в год. В условиях консультативных поликлиник, соответственно, 0,03% и 13 019,05 руб. При самоконтроле – 0,01-0,05% и от 40 405,00 (в первый год терапии) до – 7 404,98 руб (в последующие годы), соответственно.

Заключение. Независимо от способа контроля МНО, затраты на варфарин составляют менее 1% в структуре совокупных затрат на лечение ФП с контролем эффективности и безопасности проводимой терапии.

Ключевые слова: фибрилляция предсердий, варфарин, стоимость болезни.

РФК 2011;7(5):561-566

Analysis of direct costs associated with the use of warfarin in patients with atrial fibrillation

Yu.B. Belousov¹, I.S. Yavelov², D.Yu. Belousov^{3*}, E.V. Afanasyeva³

¹ The Russian National Research Medical University named after N.I. Pirogov. Ostrovitianov str. 1, Moscow, Russia, 117997

² Research Institute of Physico-Chemical Medicine. Malaya Pirogovskaya ul. 1, Moscow, 119992 Russia

³ Center of pharmacoeconomic studies. <http://healtheconomics.ru>, Moscow, Russia

Aim. To analyze the structure of expenses associated with warfarin dose adjustment and international normalized ratio (INR) control for patients with atrial fibrillation (AF) per 1 year of treatment.

Material and methods. AF prevalence rate was calculated according to the large population studies data. The study was performed based on methodology for Cost of Illness evaluation. Expenses associated with INR monitoring within the obligatory medical insurance program were calculated based on the general tariff agreement for 2011 year for one of the territorial subject of Russia. Expenses associated with INR monitoring in outpatient departments of university clinics and commercial laboratories were calculated based on price list of respective institutes. Expenses associated with INR monitoring in case of self-monitoring were calculated based on expenses for portable coagulometer and test strips purchasing.

Results. Around 539 000 people in Russia are needed warfarin therapy and associated continuous INR monitoring. In the obligatory medical insurance program the cost of warfarin is less than 1% of total costs and the direct costs of treatment and control of nearly 4 058.12 RUR/person per year, in university clinics, respectively, 0.03%, and 13 019.05 RUR, in case of self-monitoring - 0.01-0.05% and from 40 405.00 (in the first year) to 7 404.98 RUR (in the consequent years), respectively.

Conclusion. The cost of warfarin, regardless of the INR monitoring approach is less than 1% of the total cost of the treatment with therapy efficacy and safety control.

Key words: atrial fibrillation, warfarin, the cost of illness.

Rational Pharmacother. Card. 2011;7(5):561-566

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

По данным аналитических исследований, проведённых ВОЗ, проблема цереброваскулярной патологии и инсульта является чрезвычайной по значимости медико-социальной проблемой в мире. Ситуация в России в целом отражает мировые тенденции. Ежегодно в России инсульт переносят более 450 тыс. пациентов, при этом наиболее распространёнными формами нарушения мозгового кровообращения (НМК) являются ишемические формы инсульта, доля которых, по данным популяционно-территориального регистра инсульта, в России достигает 80% [1]. Социально-экономическая значимость этой проблемы обусловлена высокой частотой инвалидизации после перенесённого инсульта. По данным Росстата, число случаев инвалидности, причиной которых явился перенесённый инсульт, составляет 3,2 на 1000 населения [2].

Сведения об авторах:
Белоусов Юрий Борисович – д.м.н., профессор, член-корр. РАМН; зав. кафедрой клинической фармакологии РНИМУ им. Н.И. Пирогова

Яволов Игорь Семёнович – д.м.н., ведущий научный сотрудник лаборатории клинической кардиологии НИИ ФХМ

Белоусов Дмитрий Юрьевич – генеральный директор Центра фармакоэкономических исследований

Афанасьева Елена Владимировна – фармакоэкономист Центра фармакоэкономических исследований

Разработка и внедрение эффективной программы профилактики инсульта является междисциплинарной проблемой, решение которой возможно только в рамках тесного сотрудничества специалистов разного профиля.

Фибрилляция предсердий (ФП) примерно в 5 раз увеличивает риск развития ишемического инсульта [3], а кар-

диоэмбolicкие инсульты составляют около 22% всех случаев инфаркта мозга [4]. Инсульт на фоне ФП характеризуется более высокими показателями смертности и заболеваемости, удлинением длительности пребывания в больнице и более значительной инвалидизацией, чем инсульт у больных без ФП.

Наиболее распространённым способом медикаментозной профилактики тромбоэмбolicких осложнений у пациентов с ФП является применение antagonистов витамина K (АВК). Наиболее распространённым представителем данной группы является варфарин. Доказательства эффективности препаратов этой группы в первичной профилактике сосудистых событий у пациентов с высоким риском тромбоэмбolicких осложнений получены в целом ряде контролируемых исследований (BAATAF, SPINAF, AFASAK, CAFA).

Однако терапия АВК требует значительных усилий со стороны как пациента, так и врача. Многие факторы, ассоциированные с терапией АВК, включая неудобство для пациентов, клинические риски, сопутствующие данному виду профилактики, экономические затраты, ассоциированные с подбором дозы и необходимостью постоянного контроля международного нормализованного отношения (МНО) на фоне проводимой терапии, как правило, недооцениваются администраторами здравоохранения.

Следует отметить, что немаловажным фактором, определяющим эффективность проводимой профилактики, является время, в течение которого на фоне приёма АВК международное нормализованное отношение (МНО) пребывает в терапевтическом диапазоне от 2 до 3. Недостаточный антикоагулянтный эффект $MNO < 2,0$ повышает риск ишемического инсульта, а избыточный $MNO > 3,0$ может привести к кровотечениям, включая внутричерепные (рис. 1) [5].

При снижении МНО ниже 2,0 риск инсульта быстро нарастает. Обследование 74 больных с ФП, госпитализированных по поводу ишемического инсульта на фоне приёма АВК, показало, что по сравнению с риском инсульта при $MNO = 2,0$ его вероятность при $MNO = 1,7$ удваивается, при $MNO = 1,5$ – утраивается, а при $MNO = 1,3$ – увеличивается в шесть раз (рис. 2) [6].

Высокие значения МНО повышают риск развития осложнений в виде кровотечений, несмотря на низкую частоту внутричерепного кровоизлияния (обычно между 0,1-0,6%), его

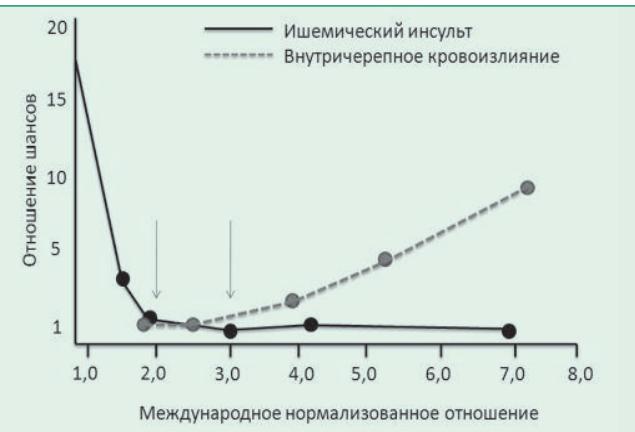


Рис. 1. Связь между величиной антикоагулянтного эффекта (МНО) и риском ишемического инсульта или внутричерепного кровоизлияния [по 5]

относительная вероятность увеличивается с возрастом и повышением интенсивности антикоагулянтной терапии. Особо заметно повышение риска проявляется у больных при $MNO \geq 3,5$ (рис. 3) [7].

Указанные обстоятельства определяют необходимость оценить прямые медицинские затраты, связанные с применением варфарина.

Цель исследования – проведение анализа структуры затрат, ассоциированных с подбором дозы при терапии варфарином больных с фибрillationи предсердий в расчёте на 1 год лечения.

Материал и методы

В задачи исследования входило проведение анализа прямых затрат, ассоциированных с подбором дозы и контролем эффективности и безопасности проведения профилактики варфарином, включая затраты на препарат и контроль МНО в условиях:

- консультативной поликлиники;
- коммерческой лаборатории;
- дома с использованием портативного коагулометра.

В исследовании был проведён анализ затрат, ассоциированных с подбором дозы и контролем эффективности и безопасности терапии варфарином с применением анализа стоимости болезни (Cost-of-illness/CoI).

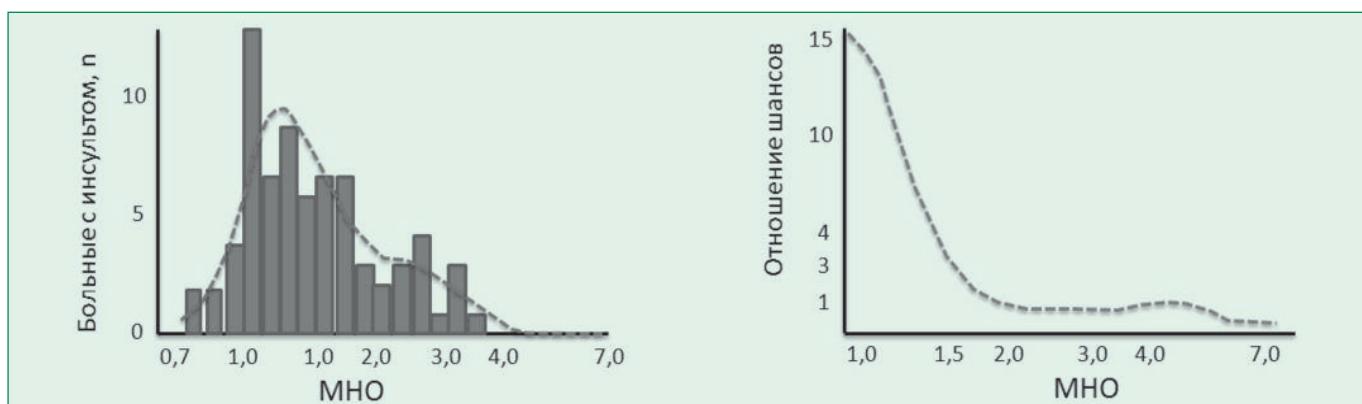


Рис. 2. Увеличение риска инсульта при низких значениях МНО [по 6]

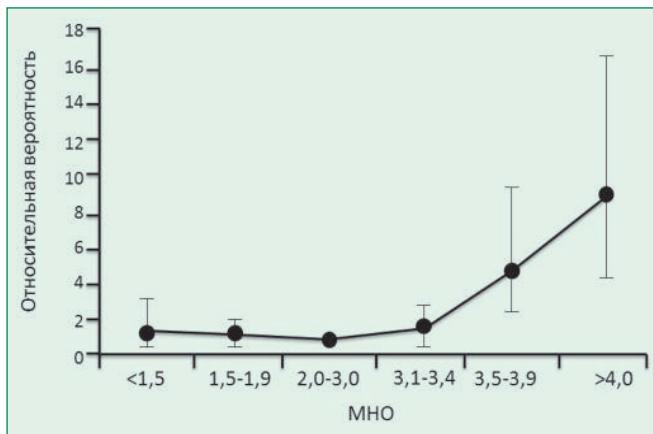


Рис. 3. Относительная вероятность внутричерепного кровоизлияния в зависимости от значения МНО [по 7]

Учитывая отсутствие достоверных данных о заболеваемости, распространённость ФП была рассчитана на основе данных крупных популяционных исследований [8].

Данные о затратах при оказании помощи в рамках программы ОМС, использованные в расчётах, соответствуют генеральному тарифному соглашению на 2011 г. одного из субъектов российской федерации [9].

Данные о стоимости медицинских услуг в амбулаторно-консультативных отделениях лечебно-профилактических учреждений и в коммерческих лабораториях взяты с Интернет-сайтов соответствующих организаций (<http://www.mma.ru/clinicalcenter> и <http://www.invitro.ru>). Затраты на приобретение портативного коагулометра и тест-полосок при проведении самоконтроля рассчитаны исходя из коммерческого предложения Интернет магазина (<http://coaguchek.ru> и <http://www.test-poloska.ru/catalog/teststripes/>).

Оценка эффективности проводимой профилактики не входила в задачи исследования.

Результаты

Оценка распространённости ФП проводилась на основе данных о населении РФ, по данным Росстата, с использованием популяционных коэффициентов для соответ-

ствующих возрастных групп. Дополнительно был проведён анализ распространённости ФП с учётом региона проживания (в городской или сельской местности).

Из данных, представленных в табл. 1, очевидно, что более 70% случаев ФП приходится на лиц пенсионного возраста – социально наименее защищённую категорию пациентов. Среди женщин, учитывая большую среднюю продолжительность жизни, около 87% случаев приходится на женщин старше 60 лет, а в сельской местности доля женщин старшей возрастной группы составляет более 90%. В сельской местности, учитывая популяционную структуру РФ, проживают около 26-27%, пациентов, страдающих ФП.

Доля пациентов, которым показано проведение профилактики путём назначения антикоагулянтов, составляет 87,56% [10], в то же время, по данным регистров и эпидемиологических исследований, профилактику антикоагулянтами получают в среднем лишь 45,66%. Т.е. больше половины пациентов, которым показаны АВК, по разным причинам не принимают их [10].

Таким образом, по оценочным данным, около 539 тыс. человек в РФ теоретически должны получать терапию АВК и нуждаются в постоянном контроле МНО (табл. 2). Дополнительно хотелось бы отметить, что, по данным аналитических компаний IMS и Фармэксперт, в 2010 г. в России было продано около 108,5 млн. упаковок варфарина, при этом, если сделать допущение о том, что весь проданный варфарин был назначен для профилактики инсульта при ФП, то общее число пациентов, реально получающих терапию варфарином, не превышает 153 000 человек. Однако, принимая во внимание ограниченные возможности аналитических исследований, дальнейшие расчеты были произведены для оценочной популяции 539 тыс. чел.

Если для городских жителей это проблема в доступности поликлиники, то для жителей сельской местности она гораздо глубже. Типовой табель оснащения фельдшерско-акушерских пунктов (ФАП), являющихся основным звеном оказания медицинской помощи сельскому населению, был утверждён ещё в 1991 г [11]. В соответствии с данными требованиями, оснащение ФАП не предусматривает возможности осуществления контроля коагулологических пара-

Таблица 1. Распространённость фибрillationи предсердий в РФ (оценочные данные)

Группы населения	Все население (тыс. чел.)			Городское население (тыс. чел.)			Сельское население (тыс. чел.)		
	м/ж	м	ж	м/ж	м	ж	м/ж	м	ж
Всё население	141 914	65 639	76 275	103 705	47 433	56 272	38 209	18 206	20 003
Популяционная группа с ФП	1 348,18	623,57	724,61	985,20	450,61	534,58	362,99	172,96	190,03
Популяционная группа с ФП ≥ 60 лет	957,11	325,28	631,83	691,30	233,28	458,01	265,81	92,00	173,81
Доля возрастной группы ≥ 60 лет среди всей популяции									
с ФП, %	70,99	52,16	87,20	70,17	51,77	85,68	73,23	53,19	91,46
м/ж – мужчины и женщины; м – мужчины; ж – женщины; ФП – фибрillationи предсердий									

Затраты, связанные с применением варфарина при фибрillationи предсердий

Таблица 2. Потребность и потребление антикоагулянтов в РФ

Показатель	Всё население, чел.
Популяция, которой показано лечение антикоагулянтами	1 180 469
Популяция, которая, по оценочным данным, теоретически принимает антикоагулянты	539 002

метров. Таким образом, около 25% пациентов с ФП (сельских жителей) не имеют возможности осуществления надлежащего контроля эффективности и безопасности проводимой терапии варфарином.

Затраты на варфарин. При оценке затрат на терапию варфарином, а он входит в Перечень жизненно необходимых и важнейших лекарственных препаратов, расчёт совокупных среднегодовых затрат был произведён с учётом среднегодового количества пациентов, которые получают терапию им, на основании зарегистрированных предельных отпускных цен по региону Москва (<http://grls.rosminzdrav.ru>). Стоимость общей дневной дозы в нашем анализе была принята за 3,85 руб/сут. Полученные данные представлены в табл. 3.

Затраты на контроль МНО в условиях ОМС был произведён с учётом среднего количества измерений в течение года, связанных с подбором дозы и контролем эффективности и безопасности варфарина. По данным ретроспективного эпидемиологического исследования, проведённого в Швеции, было подсчитано, что в период подбора дозы в течение первых 3-х мес терапии частота контроля МНО составляет около 12,38 раз на 1 пациента, далее после завершения периода титрации частота контроля МНО со-

ставляет около 1,35 на 1 пациента в течение 1 мес (т.е. в среднем 24,53 раза в год) [7]. По данным, полученным при анализе Британской системы здравоохранения, эта цифра составляет порядка 23,2 на 1 пациента в год, именно этот показатель мы использовали в дальнейших расчётах.

Дополнительно к затратам на проведение анализа в структуре затрат на контроль МНО у пациентов, перенёсших инсульт (доля таких пациентов по данным эпидемиологических исследований составляет около 8,9%) [8], были учтены затраты на патронаж медсестрой, т.к. эти пациенты в силу перенесённого заболевания как правило ограничены в передвижении, а посещение поликлиники без посторонней помощи для них крайне затруднительно или невозможно.

Для всех групп пациентов в структуру затрат были включены затраты на консультацию врача по тарифу ОМС в случае, если уровень МНО выходит за пределы терапевтических значений, что в среднем за год составляет порядка 32% случаев контроля [5].

По результатам анализа очевидно, что даже в системе ОМС затраты на варфарин составляют менее 1% в структуре затрат, ассоциированных с подбором дозы и контролем МНО на фоне терапии варфарином. Оценочные среднегодовые прямые затраты на терапию и контроль в расчёте на 1 пациента составляют около 4 058,12 руб (табл. 3).

Затраты на контроль МНО в условиях консультативной поликлиники. Для городского населения дополнительно был произведён расчёт затрат на контроль МНО в условиях консультативных поликлиник диагностических центров ведущих специализированных клиник. При данном способе контроля МНО – доля затраты на варфарин в общей структуре затрат сокращается до 0,03%, при этом оценочные среднегодовые прямые затраты на 1 пациента составляют порядка 13 019,05 руб (табл. 4).

Затраты на контроль МНО в домашних условиях с использованием услуг коммерческой лаборатории. При способе контроля МНО в коммерческих лабораториях с выездом медицинской сестры на дом для забора крови (<http://www.invitro.ru>) для пациентов, ограниченных в передвижении, с консультацией врача консультативной поликлиники в случае отклонения от нормы, доля затрат на варфарин в структуре затрат составит 0,02%. При этом оценочные среднегодовые затраты на 1 пациента составляют около 18 648,46 руб (табл. 5).

Затраты на контроль МНО в домашних условиях с использованием портативного коагулометра. При использовании системы самоконтроля уровня МНО с применением портативных коагулометров (типа CoaguChek XS), отображающих результат в одной из трёх единиц измерения: МНО, % по Квику или в секундах – доля затрат на варфарин в структуре затрат составит около 0,01% в первый год лечения и порядка 0,05% в последующий. Оценочные среднегодовые затраты в расчёте на одного пациента составят около 40 405,00 руб в первый год лечения (с учётом затрат на приобретение коагулометра) и порядка около 7 404,98

Таблица 3. Контроль МНО в условиях ОМС

Показатель	Всё население муж/жен
Пациенты с фибрillationей предсердий, п	1 348 183
Пациенты, ранее перенесшие инсульт, п	119 988
Пациенты, которым показана профилактика варфарином, п	1 180 469
Пациенты, которые, по оценочным данным, получают варфарин, п	539 002
Затраты на лекарственный препарат (варфарин), руб	2 075 158
Затраты на контроль МНО в условиях поликлиники по тарифу ОМС, руб	249 055 143
Затраты на консультацию врача в случае отклонения от нормы по тарифу ОМС, руб	863 022 233
Затраты на контроль МНО в условиях поликлиники для пациентов, перенесших инсульт по тарифу ОМС, руб	1 073 182 918
Совокупные затраты в условиях ОМС (все пациенты), руб	2 187 335 452
Доля затрат на лекарственный препарат (варфарин), % муж/жен – мужчины и женщины	0,09

Затраты, связанные с применением варфарина при фибрillationи предсердий

Таблица 4. Контроль МНО в условиях консультативной поликлиники

Показатель	Городское население муж/жен
Затраты на лекарственный препарат (варфарин), руб	1 516 442
Затраты на контроль МНО в условиях консультативной поликлиники, руб	2 193 129 051
Затраты на консультацию врача в случае отклонения от нормы в условиях консультативной поликлиники, руб	2 933 310 106
Совокупные затраты в условиях консультативной поликлиники, руб	5 127 955 598
Доля затрат на лекарственный препарат (варфарин), %	0,03
муж/жен – мужчины и женщины	

Таблица 5. Затраты на контроль МНО в консультативной поликлинике с использованием услуг коммерческой лаборатории на дому

Показатель	Городское население муж/жен
Затраты на лекарственный препарат (варфарин), руб	1 516 442
Затраты на контроль МНО в условиях консультативной поликлиники, руб	1 704 912 460
Затраты на контроль МНО с выездом коммерческой лаборатории на дом для пациентов, перенесших инсульт, руб	2 705 533 611
Затраты на консультацию врача в случае отклонения от нормы в условиях консультативной поликлиники, руб	2 933 310 106
Совокупные затраты в условиях оказания помощи на дому, руб	7 345 272 618
Доля затрат на лекарственный препарат (варфарин), %	0,02
муж/жен – мужчины и женщины	

Таблица 6. Затраты на контроль МНО с использованием портативного коагулометра

Показатель	Все население (тыс. чел.)			Городское население (тыс. чел.)			Сельское население (тыс. чел.)		
	м/ж	м	ж	м/ж	м	ж	м/ж	м	ж
Затраты на лекарственный препарат (варфарин), руб	2 075 158	959 816	1 115 342	1 516 442	693 596	822 846	558 717	266 220	292 497
Затраты на приобретение коагулометра, руб	17 787 071 323	8 226 993 634	9 560 077 689	12 998 070 885	5 945 108 686	7 052 962 199	4 789 000 438	2 281 884 948	2 507 115 490
Затраты на самоконтроль МНО, руб	3 126 212 535	9 672 950 091	11 240 333 767	15 282 580 313	6 990 006 576	8 292 573 737	5 630 703 545	2 682 943 515	2 947 760 031
Затраты на консультацию врача в случае отклонения от нормы в условиях консультативной поликлиники, руб	863 022 233	399 170 739	463 851 493	630 661 673	288 454 512	342 207 161	232 360 560	110 716 228	121 644 332
Совокупные затраты в условиях оказания помощи на дому, руб	21 778 381 249	18 300 074 280	21 265 378 292	28 912 829 312	13 224 263 370	15 688 565 942	10 652 623 260	5 075 810 910	5 576 812 350
Доля затрат на лекарственный препарат (варфарин), %	0,01	0,01	0,01	0,01	0,01	0,01	0,01	0,01	0,01
м/ж – мужчины и женщины; м – мужчины; ж – женщины; ФП – фибрillationя предсердий									

руб в последующий (табл. 6).

Таким образом, независимо от способа контроля МНО, затраты на варфарин составляют менее 1% в структуре совокупных затрат на лечение ФП, а также контроль эффективности и безопасности проводимой терапии.

На первый взгляд, внедрение системы самоконтроля МНО могло бы решить проблему подбора дозы варфарина, а также контроля эффективности и безопасности проводимой терапии, но необходимо помнить о том, что на показатель МНО у конкретного больного оказывает влияние целый ряд факторов:

- изменения в питании и образе жизни;
- изменения в состоянии здоровья;
- изменения в привычках курения;
- изменения в потреблении алкоголя;
- приём лекарств, взаимодействующих с АВК.

Обсуждение

Многочисленные безрецептурные, растительные и широко используемые препараты, отпускаемые по рецепту, такие как антибиотики, антидепрессанты, препараты, снижающие уровень холестерина, и НПВС, способны взаимодействовать с АВК и таким образом содействовать повышению или снижению МНО. Описаны случаи лекарственного взаимодействия с более чем 125 лекарственными препаратами. Эти препараты не следует принимать одновременно с АВК, а в случаях, когда этого избежать нельзя, необходим тщательный врачебный мониторинг [12].

В крупном исследовании в США были проанализированы аптечные рецепты 134 833 больных, длительное время принимавших варфарин. Выяснилось, что в 81,6% случаев этим пациентам одновременно был назначен по меньшей мере один лекарственный препарат, способный взаимодействовать с АВК [13], а 64,8% больным были выписаны сопут-

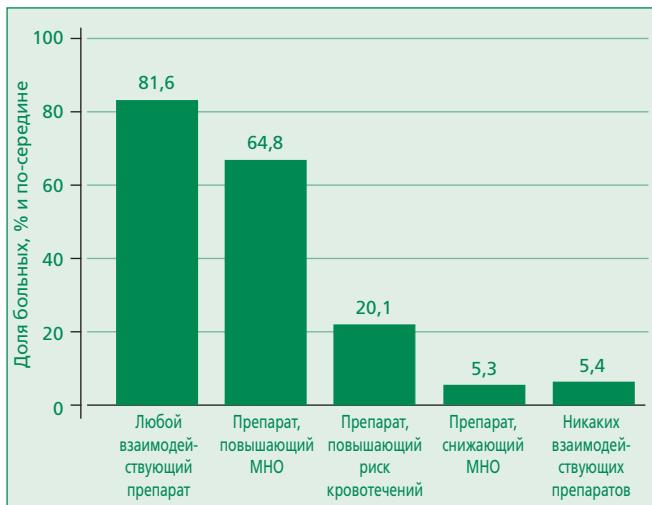


Рис. 4. Доля больных, принимавших варфарин одновременно с лекарствами с известной способностью к взаимодействию с ним [по 14]

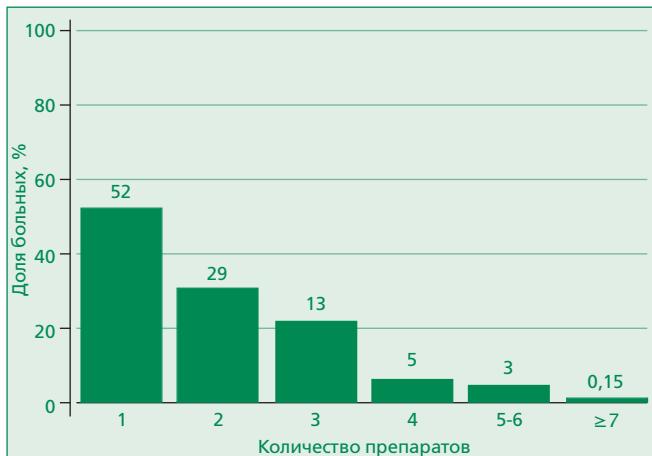


Рис. 5. Доля больных, принимающих варфарин и несколько препаратов с известной способностью повышать МНО [по 15]

Литература

1. Skvortsova V.I., Stakhovskaya L.V., Aiyriyan N.Yu. Epidemiology of stroke in the Russian Federation. Consilium medicum 2003; 7(1): 10-12. Russian (Сквортцова В.И., Стаховская Л.В., Айриян Н.Ю. Эпидемиология инсульта в Российской Федерации. Consilium medicum 2003; 7(1): 10-12).
2. Distribution of persons newly registered as disabled, for reasons of disability in the 2000 - 2010's. (Data Health Ministry of Russia, Rosstat calculations). Available on: http://www.gks.ru/free_doc/new_site/population/zdrav/zdr4-2.xls. Date of access: 20.10.11. Russian (Распределение численности лиц, впервые признанных инвалидами, по причинам инвалидности в 2000 – 2010 гг. (Данные Минздравсоцразвития России, расчет Росстата)). Доступно на: http://www.gks.ru/free_doc/new_site/population/zdrav/zdr4-2.xls. Дата доступа: 20.10.11)
3. Wolf PA, Abbott RD, Kannel WB. Atrial fibrillation as an independent risk factor for stroke: the Framingham Study. *Stroke* 1991;22:983-988.
4. Kadykov A.S., Shakhparonova N.V. Vascular accident. Consilium medicum 2007; 5 (2): 74-77. Russian (Кадыков А.С., Шахпаронова Н.В. Сосудистая катастрофа. Consilium medicum 2007; 5 (2): 74-77).
5. Jones M., McEwan P., Morgan L-I.C., et al. Evaluation of the pattern of treatment, level of anticoagulation control, and outcome of treatment with warfarin in patients with non-valvar atrial fibrillation: a record linkage study in a large British population *Heart* 2005;91:472-477.
6. Hylek EM, Skates SJ, Sheehan MA, Singer DE. An analysis of the lowest effective intensity of prophylactic anticoagulation for patients with nonrheumatic atrial fibrillation. *N Engl J Med* 1996; 335(8): 540-6.
7. Björholt I, Andersson S, Nilsson G, Krakau I. The cost of monitoring warfarin in patients with chronic atrial fibrillation in primary care in Sweden. *BMC Family Practice* 2007;8:6
8. Go AS, Hylek EM, Phillips KA, et al. Prevalence of diagnosed atrial fibrillation in adults: national implications for rhythm management and stroke prevention: the Anticoagulation and Risk Factors In Atrial Fibrillation (ATRIA) study. *JAMA* 2001;285:2370-2375.

ствующие препараты с известной способностью повышать МНО и почти половине из них было назначено два и более таких лекарственных препаратов в дополнение к варфарину [5], см. рис. 4 и 5.

Ввиду возможного лекарственного взаимодействия эксперты американской коллегии торакальных врачей рекомендуют в случаях, когда больному, принимающему АВК, дополнительно назначается или отменяется какое-либо лекарство, пищевая добавка или растительный препарат, проверять МНО чаще, чем 1 раз в 4 нед [16].

Заключение

В заключение, принимая во внимание результаты данного исследования и приведённую дополнительно информацию, необходимо сказать о том, что при принятии административных решений об организации оказания медицинской помощи в виде проведения профилактики инвалидизирующих заболеваний затраты, а также критерии доступности медицинской помощи необходимо оценивать не изолированно в отношении отдельно взятых факторов, например обеспечение лекарственными средствами, а комплексно. В частности, в случае профилактики инсульта немаловажным фактором является возможность осуществления контроля эффективности и безопасности.

В ближайшее время в России появятся новые возможности в проведении медикаментозной профилактики инсульта при ФП, поскольку появляются пероральные антикоагулянты нового поколения, доказавшие свои преимущества по сравнению с АВК, без необходимости проведения лабораторного контроля, что, определённо, будет способствовать увеличению доступности для жителей удалённых местностей, а также позволит снизить нагрузку на медицинский персонал.

9. General Agreement on Tariff St. Petersburg in 2011. Available on: http://www.spboms.ru/kiop/getdoc?doc_id=4778. Date of access: 20.10.11. Russian (Генеральное тарифное соглашение по г. Санкт-Петербург на 2011 г. Доступно на http://www.spboms.ru/kiop/getdoc?doc_id=4778. Дата: 20.10.11).
10. Rowan B.S., Bailey D.N., Bublitz C.E., Anderson R.J. Trends in anticoagulation for atrial fibrillation in the U.S. An analysis of the National Ambulatory medical care survey database. *J Am Coll Cardiol* 2007;49:1561-5
11. Standard table equipment midwifery centers approved by the Ministry of Health 16.01.1991, the N 03-14-2/1-14. Available on: <http://rudoc.net/medicine2009/bz-dv/med-eqdyf.htm>. Date of access: 20.10.11. Russian (Типовой табель оснащения фельдшерско-акушерских пунктов утвержден Министерством здравоохранения СССР 16.01.1991 г. Н 03-14/2-14. Доступно на: <http://rudoc.net/medicine2009/bz-dv/med-eqdyf.htm>. Дата доступа: 20.10.11).
12. Holbrook AM, Pereira JA, Labiris R, et al. Systematic overview of warfarin and its drug and food interactions. *Arch Intern Med* 2005; 165(10): 1095-106.
13. Wittkowsky AK, Bocuzzi SJ, Wogen J, et al. Frequency of concurrent use of warfarin with potentially interacting drugs. *Pharmacotherapy* 2004; 24(12): 1668-74.
14. Wittkowsky AK, Bocuzzi SJ, Wogen J, et al. Frequency of concurrent use of warfarin with potentially interacting drugs. *Pharmacotherapy* 2004; 24(12): 1668-74.
15. Jones M., McEwan P., Morgan L-I.C. et al. Evaluation of the pattern of treatment, level of anticoagulation control, and outcome of treatment with warfarin in patients with non-valvar atrial fibrillation: a record linkage study in a large British population *Heart* 2005;91:472-477.
16. Ansell J., Hirsh J., Hylek E. et al. Pharmacology and management of the vitamin K antagonists: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines (8th Edition). *Chest* 2008; 133(6 Suppl): 160S-198S.

Поступила 20.09.2011
Принята в печать 17.10.2011

ПРИВЕРЖЕННОСТЬ РЕКОМЕНДОВАННОЙ ТЕРАПИИ БОЛЬНЫХ, ПЕРЕНЕСШИХ ОСТРЫЙ КОРОНАРНЫЙ СИНДРОМ, И РИСК РАЗВИТИЯ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТЫХ ОСЛОЖНЕНИЙ В ТЕЧЕНИЕ ГОДА ПОСЛЕ ГОСПИТАЛИЗАЦИИ

Н.Ф. Пучиньян*, Я.П. Довгалевский, П.В. Долотовская, Н.В. Фурман

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

Приверженность рекомендованной терапии больных, перенесших острый коронарный синдром, и риск развития сердечно-сосудистых осложнений в течение года после госпитализации

Н.Ф. Пучиньян*, Я.П. Довгалевский, П.В. Долотовская, Н.В. Фурман

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

Цель. Изучить влияние приверженности рекомендованной терапии пациентов, перенесших ОКС, на риск развития сердечно-сосудистых осложнений в течение одного года после госпитализации; выявить основные причины низкой приверженности предписанной терапии.

Методы исследования. В исследование включены пациенты с ОКС (n=271), последовательно поступавшие в отделение неотложной кардиологии. Всем пациентам проводили комплексную терапию (асетилсалциловая кислота (АСК), бета-адреноблокаторы (БАБ), ингибиторы АПФ, статины). Анализировали частоту назначения препаратов, потенциально улучшающих прогноз ИБС. В течение 12 мес отслеживали развитие сердечно-сосудистых осложнений (смерть, инфаркт миокарда, инсульт, эпизоды нестабильной стенокардии, декомпенсация сердечной недостаточности). Оценивали приверженность пациентов рекомендованной терапии.

Результаты. При выписке из стационара терапия АСК была рекомендована 98% пациентам, БАБ – 95%, ингибиторами АПФ – 97%, статинами – 63%. Через 12 мес только 73% пациентов продолжали терапию АСК, 66% – БАБ, 74% – ингибиторами АПФ, 44% – статинами. Среди пациентов, прерывавших прием рекомендованных препаратов, частота повторных госпитализаций была достоверно выше: 80% (n=32) против 24% (n=55) среди приверженных терапии пациентов. Основными причинами госпитализаций становились декомпенсированная форма сердечной недостаточности (46%), возобновление клиники стенокардии напряжения (32%), повторные случаи ОКС (19%).

Заключение. Значимая часть пациентов (около 1/3) прекращает рекомендованную терапию в течение 12 мес после развития ОКС. Низкая приверженность терапии, чаще всего обусловленная субъективными причинами, ассоциируется с трехкратным повышением риска развития сердечно-сосудистых осложнений (относительный риск=3,27; 95% ДИ 2,49–4,30; p=0,05).

Ключевые слова: ишемическая болезнь сердца, острый коронарный синдром, приверженность терапии, прогноз, эффективность терапии.
РФК 2011;7(5):567-573

The adherence to recommended therapy in patients after acute coronary syndrome, and risk of cardiovascular complications within a year after hospital admission

N.F. Puchin'yan*, Ya.P. Dovgalevskiy, P.V. Dolotovskaya, N.V. Furman

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

Aim. In patients after acute coronary syndrome (ACS) to study the effect of adherence to recommended therapy on the risk of cardiovascular events during a year after hospital admission, and to identify the main causes of low adherence to prescribed therapy.

Material and methods. Patients with ACS (n=271), consistently admitting to the emergency cardiology department were included into the study. Complex therapy (acetylsalicylic acid (ASA), beta-blockers (BB), ACE inhibitors, statins) was prescribed to all patients. The drugs prescription rate was analyzed. The cardiovascular events (death, myocardial infarction, stroke, episodes of unstable angina, decompensated heart failure) were recorded for 12 months. The adherence of patients to recommended therapy was evaluated.

Results. After hospital discharge ASA therapy was recommended to 98% of patients, BB – 95%, ACE inhibitors – 97%, statins – 63%. In 12 months only 73% of patients continued therapy with ASA, 66% – BB, 74% – ACE inhibitors, 44% – statins. The rate of hospital re-admission was significantly higher in patients with low adherence: 80% (n=32) vs 24% (n=55) among compliant patients. The main causes of hospital re-admission were decompensated heart failure (46%), recurrent episodes of angina (32%) or ACS (19%).

Conclusion. A significant part of patients (about 1/3) terminates the recommended therapy within 12 months after ACS. Low adherence to therapy is often determined by subjective factors and associated with a 3-fold increased risk of cardiovascular events (RR 3.27; 95% CI 2.49–4.30; p=0.05).

Key words: ischemic heart disease, acute coronary syndrome, adherence to therapy, prognosis, efficacy of therapy.
Rational Pharmacother. Card. 2011;7(5):567-573

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

Приверженность лечению – это степень, с которой пациент готов выполнять предписания врача, причем подразумевается добровольное активное взаимоприемлемое взаимодействие пациента и врача для достижения терапевтического эффекта. Низкая приверженность выполнению врачебных назначений и рекомендаций является основным барьером на пути успешного лечения и проблемой,

которую должны пытаться решить медицинские работники [1-3].

По данным литературы, каждый четвертый пациент не придерживается предписанной лечащим врачом терапии [4]. Очевидно, что недостаточная (низкая) приверженность лечению может иметь серьезные и дорогостоящие последствия. Подсчитано, что она является причиной значительного количества смертельных случаев при сердечно-сосудистых заболеваниях (в результате сердечной недостаточности и инсульта). Кроме того, предполагается, что до 23% вызовов на дом, 10% госпитализаций и частых визитов в медучреждения, диагностических мероприятий можно было бы избежать при соблюдении пациентами всех предписаний врача [3].

Сведения об авторах:

Пучиньян Никита Филиппович – к.м.н., мл.н.с. лаборатории атеросклероза и ХИБС ФГБУ Саратовский НИИ кардиологии
Довгалевский Яков Павлович – д.м.н., зав. той же лабораторией
Долотовская Полина Владимировна – к.м.н., мл.н.с. лаборатории неотложной кардиологии ФГБУ Саратовский НИИ кардиологии
Фурман Николай Викторович – к.м.н., зав. той же лабораторией

Низкая приверженность лечению не только сказывается на увеличении расходов на медицинскую помощь, но и может ухудшать качество жизни пациентов. Например, пропущенный прием препаратов у пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями может привести к развитию осложнений, таких как инсульт, нарушения ритма и остановка сердца. Несоблюдение дозировок антибиотиков может приводить к формированию хронического очага инфекции резистентных к лекарственным средствам бактерий [3].

Вопрос о приверженности лечению важен и для больных ишемической болезнью сердца (ИБС). Около 99% пациентов с острым коронарным синдромом (ОКС) во время госпитализации принимают антиагреганты, через 3 мес продолжают терапию только 96% пациентов, а спустя 12 мес – 94% [5].

Из 1015 больных ИБС, принявших участие в исследовании Heart and Soul 83 (8,2%), сообщили о несоблюдении предписанного режима лечения [6]. У пациентов с низкой приверженностью лечению чаще, чем у больных, строго следовавших рекомендациям врача, в течение последующих 3,9 лет развивались сердечно-сосудистые события (22,9% против 13,8%; $p=0,03$) [6]. При этом низкая приверженность лечению оставалась независимым предиктором неблагоприятных сердечно-сосудистых событий после поправки на исходную тяжесть заболевания, наличие традиционных факторов риска и наличие симптомов депрессии (относительный риск [ОР] 2,3 при 95% доверительном интервале [ДИ] 1,3-4,3; $p=0,006$) [6].

Низкая приверженность приему статинов в течение года после госпитализации по поводу инфаркта миокарда (ИМ) ассоциируется с увеличением относительного риска смерти с 12 до 25% [7].

Пациенты, самостоятельно прекратившие принимать клопидогрел в течение 1 мес после госпитализации по поводу ИМ, во время которой им был имплантирован внутрикоронарный стент с лекарственным покрытием, имели существенно больший риск нежелательного исхода, включая повторную госпитализацию и смерть, в течение ближайших 11 мес [8].

Прекращение антиагрегантной терапии более чем на 3 дня перед подготовкой к операции реваскуляризации миокарда, нерегулярный прием антиагрегантов ассоциируются с практически 100%-ным возникновением окклюзии установленных стентов/шунтов в последующие 12 мес и восьмикратным риском повторных тромботических событий (смерть, ИМ, мозговой инсульт и нестабильная стенокардия) [9].

Цель исследования – изучить влияние приверженности рекомендованной терапии пациентов, перенесших ОКС на риск развития сердечно-сосудистых осложнений в течение 1 года после госпитализации;

выявить основные причины низкой приверженности предписанной терапии.

Материал и методы

Нами изучена приверженность лечению у 271 пациента с ОКС, последовательно поступавших в отделение неотложной кардиологии в период с октября 2006 по февраль 2008 г. Все пациенты подписали информированное согласие. Протокол исследования был одобрен на заседании локального этического комитета.

Критерий включения в исследование – ОКС с длительностью госпитализации больше 24 ч.

На госпитальном этапе всем пациентам проводилась терапия согласно существующим клиническим рекомендациям [10, 11]. Всем пациентам при отсутствии противопоказаний назначалась антиагрегантная терапия АСК.

В качестве анализируемых конечных точек были выбраны случаи повторных атеротромботических событий: внезапная смерть, ИМ, эпизоды нестабильной стенокардии, ишемический инсульт, тромбоз стента.

Относительный риск (ОР) неблагоприятных событий оценивали по наступлению комбинированной конечной точки, включавшей все случаи сердечно-сосудистых осложнений.

Через 1, 3, 6 и 12 мес с момента включения в исследование проводились телефонные контакты с пациентами/родственниками пациентов.

О приверженности пациентов лечению судили по результатам расспроса пациентов о режиме приёма рекомендованных препаратов (в первую очередь АСК) (self-reported medication adherence) [1, 2], случаях наступления конечных точек, причинах несоблюдения предписанной терапии. Также по возможности выяснялись причины изменений в лечении (неэффективность лечения, развитие побочных эффектов и др.).

О приверженности лечению судили по результатам теста Мориски-Грина [12], который включает 4 вопроса: 1) Забывали ли Вы когда-либо принять препараты? 2) Не относитесь ли Вы иногда невнимательно к часам приема лекарств? 3) Не пропускаете ли Вы прием препаратов, если чувствуете себя хорошо? 4) Если вы чувствуете себя плохо после приема лекарств, не пропускаете ли Вы следующий прием? В тесте Мориски-Грина баллы начислялись следующим образом: «Да» – 0, «Нет» – 1. Комплаентными, согласно данному тесту, являются больные, набирающие 4 балла; некомплаентными – менее 3. В зависимости от конкретной ситуации ряду пациентов задавали дополнительные вопросы, касающиеся того, принимают ли они препараты, если находится вне дома, в поездках, при приеме алкоголя и др.

В исследовании анализировались частоты (в %) назначения групп препаратов, наступления событий; ОР

Таблица 1. Клинико-анамнестическая характеристика обследованных пациентов (n=271)

Параметр	n (%)
Мужчины/женщины	184 (68)/87 (32)
ОКС без подъема ST	206 (76)
Нестабильная стенокардия	98 (36)
ИМ	173 (64)
– из них с подъемом ST	65 (24)
ЧКВ	42 (15,5)
АКШ	8 (3)
ИМ в анамнезе	80 (29,5)
Постоянный прием антиагрегантных препаратов	104 (38)
Курение	74 (27,3)
Артериальная гипертензия	178 (65,7)
Гиперлипидемия	169 (62,4)
Сахарный диабет	17 (6,2)
ОКС=острый коронарный синдром, ИМ=инфаркт миокарда, ЧКВ=чрескожное коронарное вмешательство, АКШ=аортокоронарное шунтирование	

Таблица 2. Причины неназначения АСК пациентам с ОКС при поступлении в стационар (n=11)

Параметр	n (% от всех пациентов, не получавших АСК)
Обострение язвенной болезни	5 (45,5)
Тяжелая форма анемии	3 (27,3)
Кровотечение ЖКТ	2 (18,2)
Аллергия на АСК в анамнезе	1 (9)

для бинарного признака в несвязанных группах вычислялся по четырехпольной таблице с использованием следующей формулы $OP=(A/(A+B))/(C/(C+D))$. ДИ для этой величины вычислялся по методу Katz путем вычисления границ для функции натурального логарифма ($\ln OP$) [13].

Результаты

Характеристика больных с ОКС, включенных в исследование, представлена в табл. 1.

Части пациентов (n=144; 53%) ранее (до настоящей госпитализации) уже назначались антиагреганты, при этом только 104 пациента осуществляли их регулярный прием. Таким образом, изначально 28% (40 из 144 человек) пациентов по различным причинам не соблюдали ранее данные врачом рекомендации.

Частота назначения АСК в стационаре составила 96% (n=260). Остальные пациенты (n=11; 4%) не получали в ходе госпитализации АСК из-за наличия противопоказаний: обострения язвенной болезни (n=5), желудочно-кишечного кровотечения (n=2) и тяжелой анемии (уровень гемоглобина менее 90 мг/дл; n=3). Один

Таблица 3. Причины прекращения терапии АСК среди пациентов с ОКС

Причина	n (%)
Боязнь «обострения»/«формирования» язвы	24 (32,8)
Хорошее самочувствие, «выздоровление»	20 (27,4)
Неудобный режим приема таблеток	8 (11)
Забывчивость	7 (9,6)
Обострение язвенной болезни, подтвержденное эндоскопически	6 (8,2)
Другое	8 (11)

пациент не получал АСК из-за наличия в анамнезе аллергической реакции. Противопоказания для назначения АСК пациентам с ОКС при поступлении в стационар представлены в табл. 2.

У 5 пациентов, не получавших на первом этапе антиагрегантную терапию АСК из-за обострения язвенной болезни, через 1 мес после проведенного курса лечения и достижения ремиссии по данным эндоскопического исследования было принято решение о начале терапии АСК на фоне приема ингибиторов протонной помпы. Последнее согласуется с международными рекомендациями по применению антиагрегантов [14, 15].

Имеющиеся данные позволяют составить мнение о наиболее распространенных причинах противопоказаний к терапии АСК и их удельном весе среди всех противопоказаний. Но в то же время из-за малого объема выборки полученные проценты распространенности противопоказаний к терапии АСК могут отличаться от существующих в общей популяции.

С целью вторичной профилактики при выписке из стационара всем пациентам давались письменные рекомендации по дальнейшей терапии. Большинству пациентов (n=265; 98%) при отсутствии противопоказаний при выписке был рекомендован постоянный прием АСК в дозе 75-125 мг/сут для профилактики повторных тромботических осложнений. Кроме того, 257 (95%) при выписке принимали БАБ, 262 (97%) – ингибиторы АПФ, 172 (63%) – статины.

Данные об изменении в антиагрегантной терапии АСК у пациентов в течение 12 мес после ОКС представлены на рис. 1.

Спустя 6 мес только 255 (94%) пациентов (рис. 1) продолжали принимать АСК. Спустя 12 мес 73 (26,9%) пациента осуществляли «нерегулярный» (прерывание приема препарата менее 3 дн/нед) прием АСК, из них 40 (14,7%) прерывали антиагрегантную терапию более чем на 4 нед.

Среди причин прекращения/нерегулярного приема АСК (табл. 3) наиболее часто называлось «возможное развитие/обострение язвенной болезни». Некоторые пациенты сообщали, что о риске развития язвенной бо-

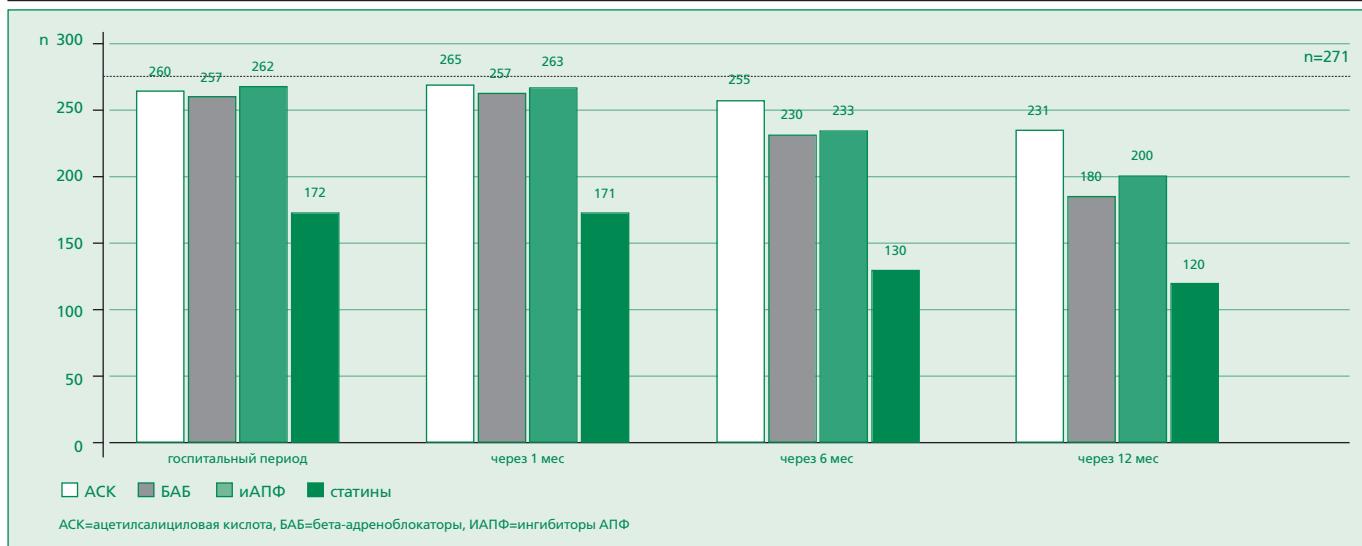


Рисунок 1. Динамика приема пациентами рекомендованных препаратов за период наблюдения

лезни желудка на фоне длительной терапии ACK их предупреждали участковые терапевты. При этом на момент начала наблюдения язвенная болезнь в анамнезе была у 54 (20%) пациентов. Среди всех прекративших прием ACK в период наблюдения только у 6 пациентов обострение язвенной болезни было подтверждено данными эндоскопического исследования. Так же среди наиболее часто называемых причин прекращения терапии были «забывчивость», «нежелание ежедневно принимать препараты», «занятость на работе» – до 20% от числа отказавшихся от терапии. У части пациентов (n=20) причиной отказа от приема препарата явилось «хорошее самочувствие», «выздоровление», устные рекомендации лечащего врача при выписке о необходимости продолжать лечение в течение 6 мес после выписки.

Дополнительно была проанализирована приверженность и другим препаратам, улучшающим прогноз больных ОКС (бета-адреноблокаторы [БАБ], ингибиторы АПФ и статины; рис. 1).

На момент выписки из стационара по назначениям врача 95% пациентов принимали БАБ, 97% – ингибиторы АПФ и 63% – статины. Ряду пациентов назначались по показаниям диуретики и нитраты.

Спустя 3 мес после ОКС 96% пациентов продолжили прием БАБ, 86% – ингибиторов АПФ и 50% – статины. Через 6 мес после ОКС 85% пациентов принимали БАБ, 86% – ингибиторы АПФ, 48% – статины. Через 12 мес 66% пациентов принимали БАБ, 74% – ингибиторы АПФ, 44% – статины.

Таким образом, спустя 12 мес после назначения лекарственной терапии 30% пациентов перестали принимать БАБ, 24% – ингибиторы АПФ, 30% – статины.

При подробном анализе приема препаратов было выяснено, что у 46% пациентов необоснованно производилась замена одного препарата из группы БАБ на

другой, примерно такая же картина наблюдалась с ингибиторами АПФ и статинами. Среди причин полного прекращения приема БАБ были выявлены синусовая брадикардия: при ЧСС<50 в мин – 12%; при ЧСС не менее 58/мин – до 20% пациентов. Среди 46% пациентов, которым производилась смена БАБ, 30% пациентам была произведена замена одного дженерика метопролола на другой.

Среди пациентов, по тем или иным причинам прерывавших прием рекомендованных препаратов (табл. 4), частота повторных госпитализаций, связанных с ухудшением состояния, была достоверно выше, чем при соблюдении рекомендаций: 80% (n=32) против 24% (n=55). Основными причинами госпитализаций (у одного пациента могло быть более одной причины госпитализации) становилась декомпенсированная форма сердечной недостаточности (36%), возобновление/появление стенокардии напряжения, не

Таблица 4. Причины госпитализаций находившихся под наблюдением пациентов

Причины госпитализации	Приверженные лечению (n=231)	Нарушенная приверженность лечению (n=40)
Декомпенсация СН	20 (8,6)	12 (30)*
Стенокардия напряжения (прогрессирование)	40 (17,3)	15 (37,5)*
ОКС	22 (9,5)	10 (25)*
Плановые госпитализации (коронароангиография, проведение инструментальных методов обследования)	60 (25,9)	5 (12,5)
Всего ^a	115 (49,8)	37 (92,5)

* p<0,05 по сравнению с аналогичным показателем противоположной группы. ^aПри наличии совокупности причин госпитализации учитывалась каждая в отдельности. Данные представлены в виде n (%)

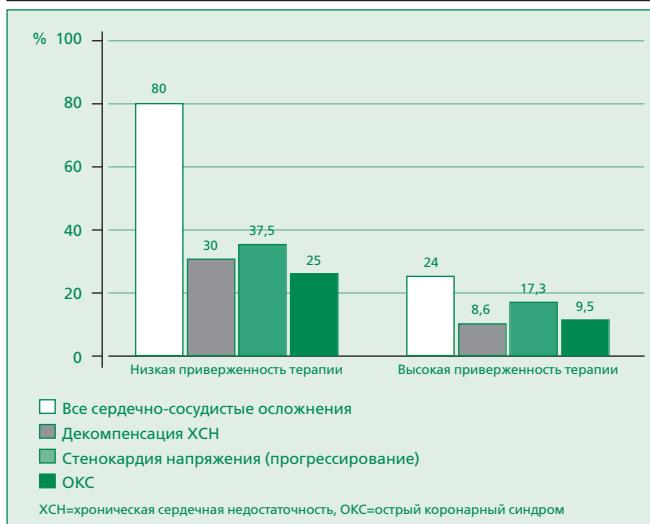


Рисунок 2. Частота развития сердечно-сосудистых осложнений среди пациентов, соблюдавших и не соблюдавших рекомендованную терапию

соответствовавшей критериям ОКС (63%), повторные случаи ОКС (36%).

Повторные случаи ОКС отмечались спустя 10-20 дн после прекращения приема антиагрегантов, госпитализации по поводу декомпенсации кровообращения происходили в течение 7-10 дн после прекращения приема БАБ и 30 дн после отмены ингибиторов АПФ. Возобновление клиники стенокардии напряжения больные, прекратившие прием БАБ, отмечали уже спустя 10 дн.

Пациенты с низкой приверженностью лечению имеют значительно больший риск развития неблагоприятных исходов по сравнению с пациентами, которые следуют всем рекомендациям (рис. 2). Малая приверженность рекомендованной терапии, по нашим данным, ассоциируется с повышенным риском возникновения неблагоприятных сосудистых событий ($OP=3,27$; 95% ДИ 2,49-4,30; $p=0,05$).

Обсуждение

Особенностью терапии пациентов с ИБС в РФ является крайне низкое использование клопидогrela для вторичной профилактики атеротромботических осложнений, поэтому в наше исследование были включены пациенты, находящиеся на монотерапии АСК [16-18].

По уровню назначения лекарственных препаратов (АСК, БАБ, ингибиторов АПФ и статинов) исследуемые пациенты соответствовали данным российской популяции пациентов с ИБС, включенных в регистр REACH [17]. Обращала внимание относительно невысокая частота назначения статинов в стационаре – 63%. Причиной этого прежде всего является экономическая составляющая (из-за высокой стоимости статинов).

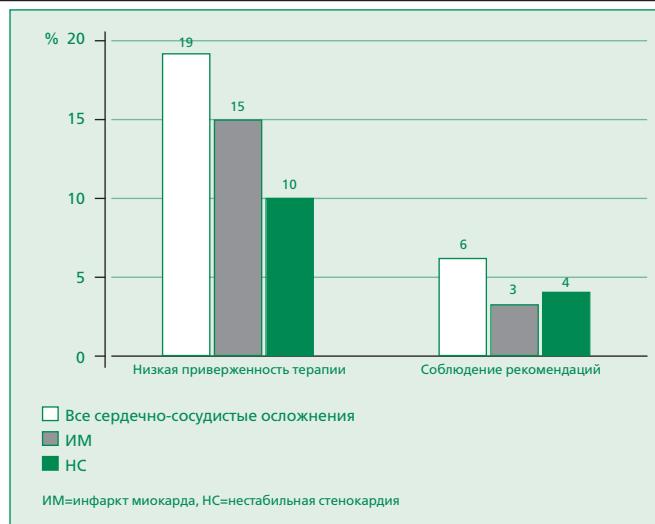


Рисунок 3. Частота развития атеротромботических осложнений среди пациентов, соблюдавших и не соблюдавших рекомендованную антиагрегантную терапию АСК

Статины через 6 мес после госпитализации принимают 94% больных, а через 3 г. – только 42%, БАБ и ингибиторы АПФ через 6 мес продолжали принимать 91% и 85% пациентов, соответственно, а через 3 года – только 46% и 36% [19].

Результаты нашего исследования в значительной степени совпадают с известными данными, что после перенесенного ИМ четверть пациентов перестают принимать предписанные препараты уже через 7 дн после выписки из стационара [20], а среди больных с ИМ, которым при выписке были назначены АСК, статины и БАБ, 34% больных прекращают прием одного, а 12% – всех трех препаратов в течение 1 мес после госпитализации [21].

Полученные нами результаты совпадают с данными наблюдения за 25 тыс пациентов с ИБС в рамках регистра REACH, в ходе которого было показано, что 25% пациентов не придерживаются рекомендованного режима приема АСК, а 10% вообще не принимают никаких антиагрегантов для вторичной профилактики тромботических осложнений [22].

По нашим данным (рис. 3), у пациентов, не соблюдавших рекомендованную терапию АСК, по сравнению с больными, придерживавшимися терапии, чаще развивались атеротромботические события (в 19,4% и 5,9% случаев, соответственно) ($OP=3,24$; 95% ДИ 1,75-6,00; $p=0,05$). Полученные нами результаты практически совпадают с данными мета-анализа [9], в котором было показано, что прекращение терапии АСК ассоциируется с трехкратным увеличением риска тромботических осложнений ($OP=3,14$; 95% ДИ 1,75-5,61; $p=0,0001$).

По-видимому, низкая приверженность в группе пациентов с ОКС связана с улучшением их самочувствия

после проведенного лечения и потерей мотивации к его продолжению, поэтому врачам при выписке больных из стационара и при приеме под амбулаторное наблюдение необходимо обсуждать с пациентами возможность значительно большего риска развития неблагоприятных исходов в случае низкой/недостаточной приверженности лечению [3].

Особого внимания, на наш взгляд, заслуживает ситуация с назначением АСК и приверженностью больных лечению этим препаратом.

Антиагрегантная терапия является неотъемлемой частью комплексной терапии пациентов с ИБС, а АСК является «золотым» стандартом терапии и единственным препаратом, доказавшим свою эффективность в первичной и вторичной профилактике тромботических осложнений, снижая суммарный риск развития ИМ, инсульта и сосудистой смерти на 23% [19]. В то же время АСК, как и остальные препараты, имеет ряд противопоказаний (обострение язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки, тяжелая форма анемии, тромбоцитопения, аллергическая реакция на АСК) и может вызывать ряд побочных эффектов (ультцерогенный эффект, аспириновая астма и т.д.). АСК по сравнению с плацебо не вызывает достоверно большей частоты осложнений со стороны желудочно-кишечного тракта, а процент развития крупных кровотечений (в группе как АСК, так и плацебо) составил менее 1% [14,23]. Несмотря на то, что преимущества применения АСК значительны, а процент осложнений (при правильном назначении) ничтожно мал, широко рекламированные факты о его возможном «токсичном» действии на желудочно-кишечный тракт (под которым подразумевают развитие гастропатий) являются основной сдерживающей причиной при назначении антиагрегантной терапии врачами и приеме пациентами АСК [14].

По данным литературы, около 99% пациентов с ОКС во время госпитализации принимают антиагреганты, через 3 мес 96% пациентов продолжают терапию, спустя 12 мес 94% пациентов принимают рекомендованную терапию [5].

По нашим данным, также в течение 12 мес после перенесенного ОКС наблюдается снижение числа пациентов, получающих антиагрегантную терапию АСК: если в течение 1 мес после ОКС наблюдается небольшое увеличение (с 96% до 98%) числа пациентов, принимающих АСК (за счет купирования обострения язвенной болезни и снятия таким образом противопоказаний для терапии АСК), через 6 мес антиагрегантную терапию продолжают 94% пациентов, через 12 мес – только 73% пациентов.

Высказывается мнение, что одной из причин такого явления, как резистентность к АСК, может являться низкая приверженность терапии [24,25].

G. Cotter и соавт. [24] сообщили, что среди 73 пациентов, получающих АСК ежедневно после перенесенного ИМ, риск повторных событий (смерть, повторный ИМ, нестабильная стенокардия) в течение года был значительно выше в группе малоприверженных лечению (42%) по сравнению с соблюдавшими назначения (6%).

В мета-анализе, посвященном роли несоблюдения терапии в риске развития серьезных кардиальных осложнений, было показано что прерывание терапии АСК ассоциировалось с трехкратным риском развития тромботических осложнений у пациентов со стабильной и острой формами ИБС, а у пациентов, которым выполнялось интракоронарное стентирование, ассоциировалось с 89-кратным риском необходимости повторных вмешательств. Был сделан вывод, что единственной причиной прерывания терапии АСК должно быть крупное кровотечение, после окончания которого терапия должна быть возобновлена. Во всех остальных случаях, учитывая соотношение пользы терапии и риска, антиагрегантная терапия должна быть продолжена на максимально длительный срок [9].

По нашим данным, низкая приверженность лечению является одной из причин «неудачи терапии» ИБС, что согласуется с точкой зрения W. Kuliczkowski и соавт., что применение термина «клиническая резистентность к АСК» в отличие от «лабораторной резистентности к АСК» неоправданно для всех случаев возникновения тромботических осложнений у кардиологических пациентов без анализа приверженности рекомендуемой терапии [26].

В то же время, нельзя не обратить внимание, что часть пациентов прекратили прием АСК под влиянием мнения наблюдавших их участковых терапевтов/кардиологов, что подчеркивает, на наш взгляд, существенное значение субъективных (недостаточная информированность? «традиции» лечения?) факторов, связанных с наблюдающими врачами. Для уточнения этого вопроса, по-видимому, целесообразно проведение самостоятельного исследования, анонимного анкетирования врачей.

До половины пациентов, прекративших лечение или сменивших препарат, ссылались на высокую стоимость рекомендованных врачом при выписке препаратов. Треть из них не получали замены отмененному препарату. В связи с этим фактом, по-видимому, является целесообразным предварительное предупреждение пациентов о необходимости постоянно принимать препараты всех назначаемых групп, предоставление исчерпывающей информации о возможных аналогах необходимых лекарственных средств.

Заключение

Значимая часть пациентов (около 1/3), перенесших ОКС, прекращают рекомендованную в стационаре те-

рапию в течение 12 мес после госпитализации. Низкая приверженность лечению, особенно антиагрегантной терапии, ассоциируется с достоверным увеличением частоты случаев сердечно-сосудистых осложнений, повторных инфарктов миокарда и смерти. Наряду с объ-

ективными, экономическими факторами (высокая стоимость препаратов) существенное значение имеют и субъективные факторы, особенно мнение лечащего врача, зачастую противоречащее (особенно в случае АСК и БАБ) существующим рекомендациям.

Литература

1. Ho P.M., Bryson C.L., Rumsfeld J.S. Medication Adherence: Its Importance in Cardiovascular Outcomes. *Circulation* 2009; 119: 3028-3035.
2. Osterberg L., Blaschke T. Adherence to Medication. *N Engl J Med* 2005; 353: 487-497.
3. Simpson S.H., Eurich D.T., Majumdar S.R. et al. A meta-analysis of the association between adherence to drug therapy and mortality. *BMJ* 2006; 333: 15-18.
4. DiMatteo M.R. Variations in patients' adherence to medical recommendations: a quantitative review of 50 years of research. *Med Care* 2004; 42: 200-209.
5. Yusuf S., Zhao F., Mehta S.R. et al. Effects of clopidogrel in addition to aspirin in patients with acute coronary syndromes without ST-segment elevation. The Clopidogrel In Unstable Angina To Prevent Recurrent Events Trial Investigators. *N Engl J Med* 2001; 345: 494-502.
6. Gehi A.K., Ali S., Na B. et al. Self-reported Medication Adherence and Cardiovascular Events in Patients With Stable Coronary Heart Disease The Heart and Soul Study. *Arch Intern Med* 2007; 167(16): 1798-1803.
7. Rasmussen J.N., Chong A., Alter D.A. Relationship between adherence to evidence-based pharmacotherapy and long-term mortality after acute myocardial infarction. *JAMA* 2007; 297: 177-186.
8. Spertus J.A., Kettellkamp R., Vance C. et al. Prevalence, predictors, and outcomes of premature discontinuation of thienopyridine therapy after drug-eluting stent placement: results from the PREMIER registry. *Circulation* 2006; 113: 2803-2809.
9. Biondi-Zoccali G.G.L., Lotriente M., Agostoni P. et al. A systematic review and meta-analysis on the hazards of discontinuing or not adhering to aspirin among 50 279 patients at risk for coronary artery disease. *European Heart Journal* 2006; 27: 2667-2674.
10. National guidelines for treatment of acute coronary syndrome without ST segment elevation. The Experts Committee of RSSC. *Kardiovaskulyarnaya terapiya i profilaktika* 2006; 5 suppl 1: 1-34. Russian (Национальные рекомендации по лечению острого коронарного синдрома без стойкого подъема сегмента ST на ЭКГ. Комитет экспертов ВНОК. Кардиоваскулярная терапия и профилактика 2006; 5 приложение 1: 1-34).
11. National guidelines for treatment of acute coronary syndrome without ST segment elevation. The Experts Committee of RSSC. *Kardiovaskulyarnaya terapiya i profilaktika* 2007; 6 (8) suppl 1: 1-42. Russian (Национальные рекомендации по диагностике и лечению больных острым инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST ЭКГ. Комитет экспертов ВНОК. Кардиоваскулярная терапия и профилактика 2007; 6 (8) suppl 1: 1-42).
12. Morisky D.E., Green L.W., Levine D.M. Concurrent and predictive validity of self-reported measure of medical adherence. *Med Care* 1986; 24: 67-73.
13. Rebrova, O.Yu. Statistical analysis of medical data. Application software package STATISTICA. M.: MediaSfera; 2002. Russian (Реброва О.Ю. Статистический анализ медицинских данных. Применение пакета прикладных программ STATISTICA. M.: Медиасфера; 2002).
14. Patrono C., Bachmann F., Bagnet C. et al. ESC Expert Consensus Document on the Use of Antiplatelet Agents. The Task Force on the Use of Antiplatelet Agents in Patients with Atherosclerotic Cardiovascular Disease of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J* 2004; 25: 166-181.
15. 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. *Circulation* 2008; 118: 1894-1909.
16. Karpov Yu.A., Buzza V.V. Percutaneous coronary intervention: characteristics of antiplatelet therapy. *Atmosfera* 2009; 2: 27-32. Russian (Карпов Ю.А., Бузза В.В. Чрескожные коронарные вмешательства: особенности антиагрегантной терапии. Атмосфера 2009; 2: 27-32).
17. Panchenko EP. Results of three year observation of outpatients with clinical manifestations of atherothrombosis (analysis of Russian population of REACH registry). *Kardiologiya*. 2009;49(10):9-18. Russian (Панченко Е.П. Результаты трехлетнего наблюдения за амбулаторными больными с клиническими проявлениями атеротромбоза (анализ российской популяции регистра REACH). Кardiologiya 2009; 10: 9-15).
18. Erlikh AD., Gratsianskii NA. Registry of acute coronary syndromes RECORD. Characteristics of patients and results of in-hospital treatment. *Kardiologiya* 2009;49(7-8):4-12. Russian (Эрлих А.Д., Гратянский Н.А. Регистр острых коронарных синдромов РЕКОРД. Характеристика больных и лечение до выписки из стационара. Кardiologiya 2009; 7-8: 4-12).
19. Jackevicius C.A., Li P., Tu J.V. Prevalence, predictors, and outcomes of primary nonadherence after acute myocardial infarction. *Circulation* 2008; 117: 1028-1036.
20. Ho P.M., Spertus J.A., Masoudi F.A. et al. Impact of medication therapy discontinuation on mortality after myocardial infarction. *Arch Intern Med* 2006; 166: 1842-1847.
21. Shah N.D., Ting H.H., Montori V.M. et al. Evidence-based Therapy For Myocardial Infarction: Medication Adherence In The Community. *Circulation* 2007; 116: II_797.
22. Alberts M.J., Bhatt D.L., Mas J.-L. Three-year follow-up and event rates in the international REduction of Atherothrombosis for Continued Health Registry. *Eur Heart J* 2009; 30: 2318-2326.
23. Antithrombotic Trialists' Collaboration. Collaborative meta-analysis of randomised trials of antiplatelet therapy for prevention of death, myocardial infarction, and stroke in high risk patients. *BMJ* 2002; 324: 71-86.
24. 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.
25. Mason P.J., Jacobs A.K., Freedman J.E. Aspirin Resistance and Atherothrombotic Disease. *J Am Coll Cardiol* 2005; 46: 986-993.
26. Kuliczkowski W., Witkowski A., Polonski L. et al. Interindividual variability in the response to oral antiplatelet drugs: a position paper of the Working Group on antiplatelet drugs resistance appointed by the Section of Cardiovascular Interventions of the Polish Cardiac Society, endorsed by the Working Group on Thrombosis of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J* 2009; 30: 426-435.

Поступила 23.08.2010

Принята в печать 05.04.2011

АМЛОДИПИН В КОРРЕКЦИИ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТОНИИ ВЫСОКОГО РИСКА: ФОКУС НА МЕХАНИЗМЫ ВОСПАЛЕНИЯ

А.А. Тарасов, С.И. Давыдов, Т.А. Безбородова, М.А. Гордеева, А.Р. Бабаева*

Волгоградский государственный медицинский университет. 400131, Волгоград, пл. Павших борцов, д.1

Амлодипин в коррекции артериальной гипертонии высокого риска: фокус на механизмы воспаления

А.А. Тарасов, С.И. Давыдов, Т.А. Безбородова, М.А. Гордеева, А.Р. Бабаева*

Волгоградский государственный медицинский университет. 400131, Волгоград, пл. Павших борцов, д.1

Цель. Изучить влияние терапии амлодипином на основные показатели системного воспаления и ее безопасность у пациентов с артериальной гипертонией (АГ) в сочетании с ишемической болезнью сердца (ИБС) или сахарным диабетом (СД) 2 типа.

Материал и методы. В исследование были включены 60 больных АГ 2-3 степени, ассоциированной с ИБС или СД 2 типа. Пациенты были randomизированы в основную группу (n=30), получающую помимо стандартной терапии (ингибиторы АПФ, бета-адреноблокаторы, ацетилсалциловая кислота, статины, гипогликемические препараты) амлодипин, и контрольную группу (n=30), получающую только стандартную терапию. Эффективность и безопасность проводимой терапии оценивали по динамике клинических, инструментальных и лабораторных показателей. Для оценки активности системного воспаления изучали содержание интерлейкина (ИЛ)-1 β , ИЛ-6, фактора некроза опухоли (ФНО)- α и С-реактивного белка (СРБ). Длительность лечения была 6-8 нед.

Результаты. В основной группе отмечено снижение артериального давления на $17,1 \pm 5,8 / 11,4 \pm 4,0$ мм рт.ст. ($p < 0,05$), в контрольной – на $13,6 \pm 4,7 / 8,9 \pm 5,3$ мм рт.ст. Частота приступов стенокардии за сутки уменьшилась в основной группе с $2,4 \pm 0,3$ до $1,8 \pm 0,2$, а в контрольной – с $2,2 \pm 0,2$ до $2,0 \pm 0,4$. Продолжительность приступов стенокардии также уменьшилась в основной группе с 2,3 до 1,25 мин. В группе амлодипина отмечено достоверное уменьшение (данные представлены в виде медианы и в скобках – межквартильный размах) уровня ИЛ-6 с 16,6 (5,0; 22,5) до 6,5 (1,6; 12,7) pg/ml ($p < 0,05$) и СРБ с 7,45 (2,56; 9,54) до 5,35 (3,45; 6,23) mg/l ($p < 0,05$). В контрольной группе уровня этих маркеров воспаления изменились недостоверно: ИЛ-6 с 19,7 (7,3; 29,6) до 22,5 (13,6; 48,3) pg/ml, СРБ с 6,85 (3,85; 8,23) до 7,05 (3,15; 9,12) mg/l. Переносимость лекарства была сравнима в группах.

Заключение. Амлодипин – эффективный и безопасный антигипертензивный препарат. Он уменьшает системную провоспалительную активность, которая может способствовать прогрессированию атеросклероза. Поэтому он может быть рекомендован как препарат первого ряда для лечения АГ в сочетании с СД и ИБС.

Ключевые слова: амлодипин, артериальная гипертония, ишемическая болезнь сердца, сахарный диабет, маркеры воспаления.

РФК 2011;7(5):574-578

Amlodipine in correction of high risk arterial hypertension: focus on mechanisms of inflammation

А.А. Тарасов, С.И. Давыдов, Т.А. Безбородова, М.А. Гордеева*

Volgograd State Medical University. Pavshih bortsov pl. 1, Volgograd, 400131 Russia

Aim. To study the effect of amlodipine on the main indicators of systemic inflammation and its safety in patients with arterial hypertension (HT) in combination with ischemic heart disease (IHD) or diabetes mellitus (DM) type 2.

Material and methods. Patients with HT (2-3 degree) associated with IHD or DM type 2 were included into the study. Patients were randomized into main group (n=30) receiving amlodipine 5-10 mg daily in addition to standard therapy (ACE inhibitors, beta-blockers, aspirin, statins, hypoglycemic agents), or into control group (n=30) receiving only standard therapy. Efficacy and safety of the therapy was evaluated by clinical, instrumental and laboratory parameters. Dynamics of interleukin (IL)-1 β , IL-6, tumor necrosis factor (TNF)- α and C-reactive protein (CRP) levels were determined to evaluate the activity of systemic inflammation. Treatment duration was 6-8 weeks.

Results. Blood pressure reduction by $17,1 \pm 5,8 / 11,4 \pm 4,0$ mmHg ($p < 0,05$) was revealed in the main group and by $13,6 \pm 4,7 / 8,9 \pm 5,3$ mm Hg - in the control one. A number of angina pectoris daily episodes decreased from $2,4 \pm 0,3$ to $1,8 \pm 0,2$ in the main group and from $2,2 \pm 0,2$ to $2,0 \pm 0,4$ in the control group. Angina attacks duration also decreased from 2,3 to 1,25 min in the main group. Significant reduction of IL-6 blood level from 16,6 (5,0; 22,5) to 6,5 (1,6; 12,7) pg/ml ($p < 0,05$) and CRP blood level from 7,45 (2,56; 9,54) to 5,35 (3,45; 6,23) mg/l ($p < 0,05$) was observed in the main group (data is presented as median and interquartile range in the bracket). Blood levels of these inflammatory markers did not change significantly in the control group: IL-6 from 19,7 (7,3; 29,6) to 22,5 (13,6; 48,3) pg/ml, CRP from 6,85 (3,85; 8,23) to 7,05 (3,15; 9,12) mg/l. Treatment tolerability was comparable in the groups.

Conclusion. Amlodipine is effective and safe antihypertensive agent. It reduces systemic pro-inflammation activity, which can promote atherosclerosis progression. Therefore, amlodipine can be recommended as first-line drug for the treatment of HT associated with DM and IHD.

Key words: amlodipine, arterial hypertension, ischemic heart disease, diabetes mellitus, inflammatory markers.

Rational Pharmacother. Card. 2011;7(5):574-578

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author): arbabaeva@list.ru

В настоящее время для коррекции такого фактора сердечно-сосудистого риска, как артериальная гипертензия (АГ), широко используются пролонгированные антагонисты кальция (АК) группы дигидропиридинов, которые наряду с бета-адреноблокаторами (БАБ) применяются и как антиангиальные средства при лечении ИБС, прежде всего стабильной и вариантной (спонтанной) стенокардии.

Сведения об авторах:

Тарасов Андрей Анатольевич – к.м.н., ассистент кафедры факультетской терапии ВолгГМУ

Давыдов Сергей Иванович – к.м.н., доцент той же кафедры

Безбородова Татьяна Анатольевна – заочный аспирант той же кафедры, врач-эндокринолог

Гордеева Мария Алексеевна – заочный аспирант той же кафедры, врач-кардиолог

Бабаева Аида Руфатовна – д.м.н., зав. той же кафедрой

Как известно, у АК третьего поколения описаны эффекты, которые позволяют рассматривать их как средства патогенетического воздействия на атерогенез при ИБС и сахарном диабете (СД) 2 типа. Современные исследования продемонстрировали положительное влияние амлодипина на эндотелиальную функцию (ЭФ), показатели липидного метаболизма и течение атеросклеротического процесса. Эти фармакологические эффекты связаны с потенцированием влияния эндогенного оксида азота, уменьшением действия эндотелина-1 на сосудистую стенку и уменьшением пролиферативной активности гладкомышечных клеток за счёт снижения секреции тромбоцитарного фактора роста [3], а также с умеренным гиполипидемическим действием амлодипина [7]. Установлено, что некоторые АК, в том числе амлодипин, обладают антиоксидантными свойствами [6,8], способствующими коррекции эндотелиальной дисфункции (ЭД) посредством уве-

личения продукции эндогенного оксида азота. Ряд исследований показал способность АК третьего поколения уменьшать экспрессию молекул адгезии – ICAM-1, VCAM-1 и Е-селектина и усиливать высвобождение брадикинина [4,5].

В последние годы особое внимание уделяется воспалительной теории патогенеза ИБС. Многочисленные исследования свидетельствуют о роли системного и локального воспаления в развитии коронарного атеросклероза. При этом было показано, что темпы прогрессирования атеросклероза, а также состояние атеросклеротической бляшки коррелируют с уровнем лабораторных маркеров воспаления: С-реактивного белка (СРБ) и провоспалительных цитокинов. Активно обсуждается роль воспаления и патогенеза сосудистых осложнений СД [1]. Установлено, что механизм диабетической ангиопатии связан не только с хронической гипергликемией, но и с иммуновоспалительным поражением сосудистой стенки. Эти данные являются основанием для применения тех лекарственных средств, которые обладают наряду с вазоактивным также и противовоспалительным эффектом.

С учетом наличия у АК плейотропных эффектов и положительного влияния на молекулярные механизмы атерогенеза, они могут рассматриваться как препараты выбора для лечения АГ у пациентов очень высокого риска, прежде всего при сочетании АГ с ИБС либо с СД 2 типа. В связи с этим перспективна возможность воздействия с помощью АК на механизмы воспаления, лежащие в основе прогрессирования ангиопатии при ИБС и СД. Вместе с тем, клинических исследований, направленных на оценку влияния терапии АК на показатели системного воспаления у пациентов АГ с ассоциированными состояниями, до настоящего времени проведено недостаточно.

Целью настоящего исследования явилась оценка влияния антигипертензивной терапии с включением амлодипина на течение АГ и показатели системного воспаления у пациентов очень высокого риска, имеющих сочетание АГ с ИБС или СД 2 типа.

Материал и методы

Исследование являлось открытым, рандомизированным, проспективным, сравнительным. В исследование были включены 60 больных с АГ 2-3 степени, имеющих ассоциированные клинические состояния в виде ИБС или СД 2 типа.

Критерием включения в исследование являлось наличие у больного АГ 2-3 степени (на момент включения) в сочетании со стабильной стенокардией II-III ФК или СД 2 типа, протекающим в среднетяжелой или тяжелой форме.

Не включались в исследование больные с нестабильным течением ИБС; эпизодом острого коронарно-

го синдрома в течение последних 6 мес; больные СД 2 типа, нуждающиеся в инсулинотерапии; больные онкологическими заболеваниями и больные, отвечающие критериям невключения в клинические исследования в соответствии с требованиями GCP. В ходе исследования исключались больные, перенесшие острые воспалительные заболевания, и больные с низкой приверженностью лечению и обследованию. Протокол исследования был одобрен Региональным независимым этическим комитетом при ВолгГМУ, больные подписывали информированное согласие на участие в исследовании.

Методом случайной выборки больные каждой группы были разделены на следующие подгруппы: основную, в которую были включены больные АГ в сочетании с ИБС (n=15) и больные АГ в сочетании с СД (n=15). Во вторую (контрольную) группу были также включены больные АГ в сочетании с ИБС (n=15) или СД 2 типа (n=15). Пациентам обеих групп проводилось лечение ингибиторами АПФ (преимущественно лизиноприлом), препаратами ацетилсалициловой кислоты, статинами (преимущественно симвастатином), БАБ (по показаниям), нитратами (при необходимости). Контроль СД обеспечивался приемом пациентами сульфаниламидов и/или метформина. В целом по объему и характеру сопутствующей терапии основные и контрольные группы достоверно не различались. Кроме этого пациенты основной группы получали амлодипин (Стамло М, Д-р Редди's Лабораториз Лтд). Длительность наблюдения составляла от 6 до 8 нед, что было обусловлено необходимостью контроля за динамикой не только клинических и инструментальных данных, но и за лабораторными показателями, прежде всего маркерами системного воспаления. Назначение амлодипина в составе комбинированной терапии АГ проводили в соответствии с Национальными рекомендациями по лечению АГ (цель – достижение «целевого» значения АД) в начальной дозе 5 мг/сут. При неэффективности стартовой терапии дозу амлодипина (Стамло М) увеличивали в первую очередь. Увеличение дозы проводили путем титрования и прекращали при достижении суточной дозы 10 мг, после чего начинали титрование доз других антигипертензивных препаратов. В случае если при повышении дозы других антигипертензивных препаратов целевых цифр АД не было достигнуто, допускалось повышение суточной дозы амлодипина до 15 мг.

Всем пациентам проводились стандартное клиническое обследование, включавшее сбор жалоб, анамнеза, физикальное исследование с определением уровня артериального давления (АД) по методу Короткова, суточное мониторирование АД (СМАД), электрокардиография (ЭКГ), эхокардиография (ЭхоКГ) с определением фракции выброса (ФВ ЛЖ) и диастолической дисфункции левого желудочка (ДД ЛЖ),

определение уровней общего холестерина (ОХ) и глюкозы сыворотки крови, микроальбуминурии (МАУ). Для больных со стенокардией дополнительно оценивались такие показатели, как средняя частота приступов стенокардии в день за последнюю неделю, интенсивность ангинозной боли по 5-балльной визуально-аналоговой шкале (ВАШ) и продолжительность приступов в минутах. Для оценки активности системного воспаления у всех включенных в исследование больных изучали содержание интерлейкина (ИЛ)-1 β , ИЛ-6, фактора некроза опухоли (ФНО)- α и СРБ в сыворотке крови методом твердофазного иммуноферментного анализа (диагностические наборы «Цитокин-ИФА-БЕСТ» и «СРБ-ИФА-БЕСТ»). В связи с тем, что нормальные значения цитокинов в популяции варьируют в зависимости от множества факторов [2], для объективизации оценки данных показателей было предварительно определено содержание ИЛ-1 β , ФНО- α и ИЛ-6 у 20 больных АГ, имеющих не более 1 дополнительного фактора риска и не страдающих ИБС и СД. За границу нормальных значений принимался верхний quartиль содержания цитокинов у лиц в этой группе.

В ходе исследования проводилась оценка эффективности и переносимости получаемой терапии.

Сравнение динамики полученных показателей в зависимости от характера распределения проводилось параметрическими и непараметрическими методами статистического анализа при уровне достоверности различий $p<0,05$. Данные представлены в виде $M\pm m$.

Результаты

Пациенты основной и контрольной групп были сопоставимы по возрастно-половому составу и исходным клинико-лабораторным и инструментальным показателям.

За время наблюдения выбыли из исследования 15 пациентов по различным причинам, не связанным с не-

желательными явлениями от применения лекарственных препаратов. Завершили исследование 45 пациентов: 12 больных первой группы с АГ и ИБС и 13 больных с АГ и СД. В контрольной группе исследование завершили по 10 человек с АГ и ИБС или АГ и СД. Среднесуточная доза амлодипина в основной группе при ИБС составила $7,25\pm0,32$ мг, при СД 2 типа – $8,25\pm0,54$ мг. Данные по динамике основных клинико-лабораторных показателей за время наблюдения у пациентов различных подгрупп представлены в табл. 1 и 2.

Во всех группах у больных в течение 6-8 нед наблюдения на фоне назначенной терапии произошло снижение как систолического (САД), так и диастолического (ДАД) АД. В основной группе у пациентов с ИБС САД и ДАД снизились в среднем соответственно на $17,1\pm5,8$ мм рт.ст. и $11,4\pm4,0$ мм рт.ст. ($p<0,05$), как и САД у пациентов с СД ($\Delta 21,3\pm7,0$ мм рт.ст.). В контрольной группе при ИБС снижение систолического АД составило в среднем $13,6\pm4,7$ мм рт.ст. и носило достоверный характер. У пациентов с СД из контрольной группы снижение САД составило $14,8\pm5,6$ мм рт.ст. Для ДАД аналогичная динамика в основных подгруппах составила $11,4\pm3,9$ и $5,7\pm5,1$ мм рт.ст., в контрольных – $8,9\pm5,3$ и $5,2\pm3,4$ мм рт.ст., соответственно.

Эпизоды гипотонии по данным СМАД в процессе лечения в основной группе имели место у 3 (12%) больных, в контрольной группе – у 1 (5%) пациента. Данный эффект имел преходящий характер и ни в одном из случаев отмены антигипертензивных препаратов не потребовал.

Функциональные показатели, характеризующие систолическую и диастолическую функцию левого желудочка в ходе 6-8 нед терапии, ни в одной из групп достоверных изменений не претерпели.

На фоне терапии с включением препарата амлодипина Стамло М у пациентов с эпизодами стенокардии почти в 2 раза (с 2,3 до 1,25 мин) уменьшилась про-

Таблица 1. Динамика клинико-инструментальных показателей в исследуемых группах

Параметры	Основная группа		Контрольная группа	
	АГ+ИБС (n=12)	АГ+СД (n=13)	АГ+ИБС (n=10)	АГ+СД (n=10)
САД исходно, мм рт.ст.	$155,3\pm6,4$	$150,9\pm7,2$	$155,5\pm4,8$	$156,1\pm5,3$
САД после лечения, мм рт.ст.	$138,2\pm5,2^*$	$129,6\pm6,8^*$	$141,9\pm4,6^*$	$141,3\pm5,8$
ДАД исходно, мм рт.ст.	$92,4\pm4,3$	$91,2\pm5,3$	$91,3\pm5,5$	$88,6\pm5,2$
ДАД после лечения, мм рт.ст.	$81,0\pm3,6^*$	$85,5\pm4,8$	$82,4\pm5,1$	$83,4\pm6,1$
Эпизоды гипотонии по данным СМАД в ходе лечения, %	$8,3\pm7,9$	$15,4\pm10,0$	0	$10,0\pm9,4$
ФВ ЛЖ исходно, %	$48,8\pm1,3$	$48,4\pm1,8$	$51,5\pm1,5$	$51,8\pm1,1$
ФВ после лечения, %	$51,0\pm1,4$	$49,5\pm1,3$	$52,0\pm2,0$	$51,1\pm1,3$
Приступы стенокардии исходно, п/сутки	$2,4\pm0,3$	–	$2,2\pm0,2$	–
Приступы стенокардии после лечения, п/сутки	$1,8\pm0,2$	–	$2,0\pm0,4$	–
Интенсивность ангинозных болей по ВАШ исходно, баллы	$2,35\pm0,3$	–	$2,30\pm0,3$	–
Интенсивность ангинозных болей по ВАШ после лечения, баллы	$1,3\pm0,1^*$	–	$1,8\pm0,2$	–
Продолжительность приступов стенокардии исходно, мин	$2,3\pm0,6$	–	$2,1\pm0,3$	–
Продолжительность приступов стенокардии после лечения, мин	$1,25\pm0,1^*$	–	$2,0\pm0,2$	–

* - $p<0,5$ по сравнению с исходным значением

Таблица 2. Динамика лабораторных показателей в исследуемых группах

Параметры	Основная группа		Контрольная группа	
	АГ+ИБС (n=12)	АГ+СД (n=13)	АГ+ИБС (n=10)	АГ+СД (n=10)
ОХС исходно, ммоль/л	5,3±0,8	5,4±0,6	5,5±1,1	6,0±0,7
ОХ после лечения, моль/л	5,2±0,7	5,0±0,4	5,4±0,8	5,9±0,5
Глюкоза (среднесуточная) исходно, ммоль/л	4,95±0,24	7,38±1,28	4,97±0,18	8,05±2,14
Глюкоза (среднесуточная) после лечения, ммоль/л	5,06±0,32	6,82±1,12	5,04±0,24	7,48±2,04
Количество больных с МАУ до лечения, n (%)	3 (25,0)	6 (46,2)	2 (20,0)	6 (60,0)
Количество больных с МАУ после лечения, n (%)	2 (16,7)	6 (46,2)	2 (20,0)	6 (60,0)

*- p<0,5 по сравнению с исходными значениями

Таблица 3. Показатели, характеризующие активность системного воспаления на фоне проводимой терапии

Параметры	Основная группа		Контрольная группа	
	АГ+ИБС (n=12)	АГ+СД (n=13)	АГ+ИБС (n=10)	АГ+СД (n=10)
ИЛ-1 β исходно, пг/мл	97,5 (53,8; 133,7)	205,5 (145,0; 240,3)	82,5 (45,5; 110,0)	210 (157,6; 262,5)
ИЛ-1 β после лечения, пг/мл	87,4 (56,3; 117,5)	155 (53,8; 193,7)*	70,0 (46,3; 90,0)	185,5 (125; 247,4)
ФНО- α исходно, пг/мл	18,0 (7,6; 47,5)	35,5 (9,5; 62,3)	19,3 (9,8; 47,5)	39,3 (22,0; 79,9)
ФНО- α после лечения, пг/мл	12,7 (5,0; 19,5)*	23,5 (7,9; 49,5)*	22,5 (7,5; 46,3)	37 (17,3; 67,3)
ИЛ-6 исходно, пг/мл	16,6 (5,0; 22,5)	26,5 (12,4; 49,6)	19,7 (7,3; 29,6)	32,6 (15,4; 56,7)
ИЛ-6 после лечения, пг/мл	6,5 (1,6; 12,7)*	22,4 (15,5; 38,6)	22,5 (13,6; 48,3)	31,4 (15,8; 84,6)
СРБ исходно, мг/л ^a	5,65 (1,23; 7,86)	7,45 (2,56; 9,54)	4,56 (2,53; 6,20)	6,85 (3,85; 8,23)
СРБ после лечения, мг/л	4,2 (1,15; 6,23)	5,35 (3,45; 6,23)*	4,12 (3,10; 5,84)	7,05 (3,15; 9,12)

*- p<0,5 по сравнению с исходным значением. Данные представлены в виде медианы (межквартильного размаха). ^a референсные значения <5 мг/л

должительность приступов стенокардии. Кроме того, в этой же группе больными субъективно отмечено достоверное уменьшение интенсивности ангинозных болей по ВАШ. Динамика аналогичных показателей у больных ИБС из контрольной группы, не получающих препарат амлодипина Стамло М, достоверного характера не носила. При этом пациенты со стенокардией получали бета-адреноблокаторы в дозе, позволяющей достичь у них «целевых» значений ЧСС. Показатели уровня глюкозы, ОХ и частота встречаемости МАУ в целом имели тенденцию к улучшению во всех группах.

Динамика показателей, характеризующих активность системного воспаления в ходе исследования, представлена в табл. 3.

Как видно, уровни провоспалительных цитокинов, равно как и концентрация СРП, у больных в основных группах на фоне терапии, включающей препарат амлодипина Стамло М, снизились. В наибольшей степени уменьшилась (на 50,5 пг/мл; p<0,05) концентрация ИЛ-1 β в основной группе у больных, страдающих СД, уровня ИЛ-6 у больных, имеющих признаки ИБС (на 10,1 пг/мл; p<0,05) и уровня ФНО- α в обеих группах (на 12 пг/мл и 5,3 пг/мл, соответственно; p<0,05). В основной группе у лиц, страдающих СД, в динамике достоверно на 2,1 мг/л снизился уровень СРБ в крови. В контрольных группах в течение 6-8 нед терапии уровни цитокинов и СРБ достоверно не изменились.

При анализе уровня провоспалительных цитокинов в группе больных АГ, имеющих не более 1 дополнительного фактора риска и не страдающих ИБС и СД,

медиана содержания в сыворотке ИЛ-1 β составила 42,6 пг/мл, интерквартильный размах (22,6; 58,4 пг/мл), ФНО- α – 10,3 пг/мл (2,4; 14,8 пг/мл), ИЛ-6 – 11,4 пг/мл (3,4; 15,8 пг/мл). Таким образом, значения концентрации ИЛ-1 β выше 58,4 пг/мл, ФНО- α выше 14,8 пг/мл и ИЛ-6 выше 15,8 пг/мл, соответственно, нами расценивались как повышенные, на основании чего нами была проанализирована динамика количества больных, имеющих повышенный уровень цитокинов в основной и контрольной группе.

Данные об относительном количестве больных в группах, имеющих повышенный уровень цитокинов до и после лечения с включением препарата амлодипина Стамло М, представлены на рис. 1.

Как можно видеть, в обеих основных группах на фоне терапии, включающей амлодипин, в течение 6-8 нед уменьшилось количество больных, имеющих повышенный уровень ИЛ-6 (p>0,05), в группе ИБС снизилось количество лиц с повышенным уровнем ФНО- α (p>0,05) и в основной группе больных СД уменьшилось число больных с повышенным уровнем ИЛ-1 β (с 92,3% до 61,5%; p<0,05).

Обсуждение

Полученные результаты свидетельствуют о том, что включение амлодипина в схему терапии способствовало не только достижению целевых цифр АД, но и существенному уменьшению симптомов стенокардии напряжения.

При оценке цитокинового статуса у больных АГ с со-

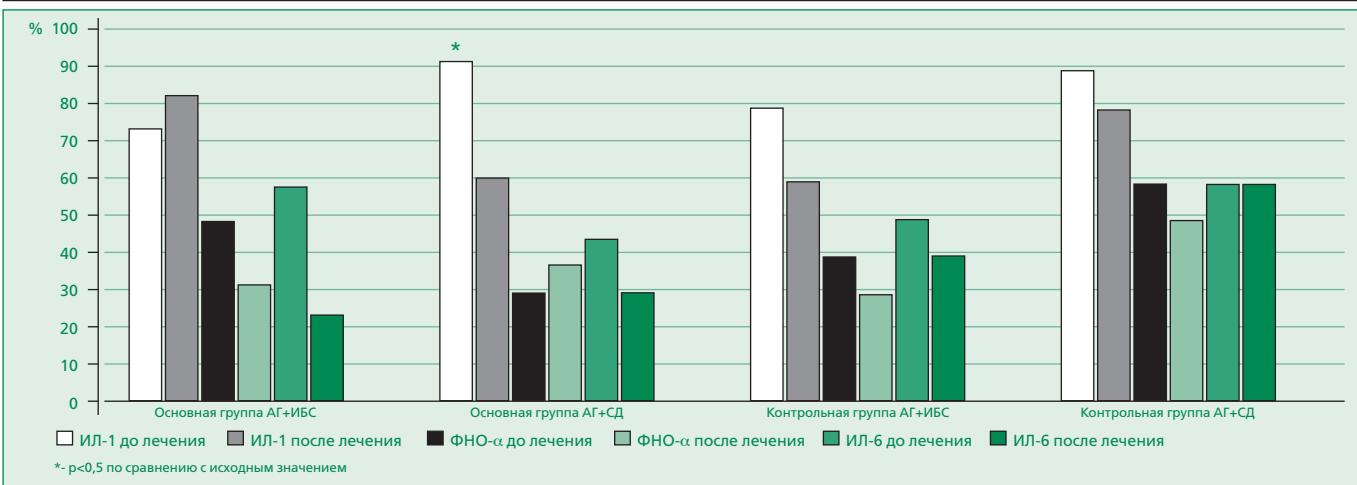


Рисунок 1. Процент больных с повышенным уровнем цитокинов в группах

путствующими ИБС и СД нами выявлено повышение уровня провоспалительных цитокинов (ИЛ-1 β , ФНО- α и ИЛ-6) в сыворотке крови, наиболее выраженное при СД 2 типа. Таким образом, и при ИБС, и при СД нами выявлены лабораторные признаки системного воспаления.

Добавление амлодипина (Стамло М) в схему стандартной терапии АГ при наличии ИБС дополнительно снижало систолическое АД в среднем на 3,5 мм рт.ст., при наличии СД – в среднем на 6,5 мм рт.ст., диастолическое давление при этом дополнительно снижалось соответственно на 2,5 мм рт.ст. и на 0,5 мм рт.ст. В процессе лечения АГ амлодипином в основной группе помимо антигипертензивного действия препарата нами в большинстве случаев отмечена достоверная положительная динамика лабораторных показателей, характеризующих системное воспаление, в виде уменьшения уровней провоспалительных цитокинов и СРБ.

В контрольных группах, где снижение АД в ходе 6-8-нед лечения было выражено в меньшей степени, достоверной положительной динамики лабораторных показателей, характеризующих системное воспаление, нами не отмечено. С учетом имеющихся литературных данных, подтверждающих наличие у антагонистов кальция противовоспалительных эффектов [4,5], а также на основании выявленной нами в ходе исследования положительной динамики провоспалительных цитокинов в группе амлодипина, можно предположить, что механизм антигипертензивного эффекта амлоди-

пина помимо воздействия на медленные кальциевые каналы включает в себя влияние на эндотелиоциты, производящие вазоактивные вещества. Медиаторы воспаления регулируют активность эндотелиоцитов с одной стороны [4,7], с другой – уровень медиаторов воспаления отражает степень эндотелиальной дисфункции.

Заключение

Амлодипин показал себя как эффективный и достаточно безопасный антигипертензивный препарат, позволяющий повысить качество лечения АГ, сочетающейся со стабильными формами ИБС и СД 2 типа. Включение амлодипина в стандартную схему антигипертензивной терапии у данной категории больных позволяет добиться дополнительного снижения как САД, так и ДАД. Наряду с этим применение амлодипина позволяет влиять на иммунное воспаление, играющее важную роль в патогенезе сосудистых поражений при СД и ИБС. Как следует из полученных результатов, на фоне терапии с добавлением амлодипина у больных АГ с сопутствующим СД отмечено достоверное снижение уровня таких маркеров воспаления (СРБ, ФНО- α , ИЛ-1 β), а у больных АГ с сопутствующей ИБС – уровня ФНО- α и ИЛ-6. Полученные результаты дают основание рекомендовать препарат амлодипина Стамло М для более эффективной терапии АГ у пациентов очень высокого риска, прежде всего при сочетании АГ с коронарным атеросклерозом и нарушениями углеводного обмена.

Литература

- Babaeva A.R., Tarasov A.A., Bezborodova T.A., Zakharina O.A. The conception of a systemic inflammation at pathogenesis of the diabetic angiopathy. Vestnik Volgogradskogo gosudarstvennogo meditsinskogo universiteta 2010; 1 (33): 3-8. Russian (Бабаева А.Р., Тарасов А.А., Безбородова Т.А., Захарина О.А. Концепция системного воспаления в патогенезе диабетической ангиопатии. Вестник Волгоградского государственного медицинского университета 2010; 1 (33): 3-8).
- Rjabicheva T.G., Varaksin N.A., Timofeeva N.V. et al. Comparison of kits for the determination of interleukin-1beta and interleukin-6 two different manufacturers. Citokiny i воспаление 2007; 2: 70-72. Russian (Рябичева Т.Г., Вараксин Н.А., Тимофеева Н.В. и др. Цитокины и воспаление 2007; 2: 70-72).
- Berkels R., Taubert D., Bartels H., Breitenbach T., Klaus W., Roesen R. Amlodipine increases endothelial nitric oxide by dual mechanism. Pharmacology 2004; 70:39-45.
- Cominacini L., Pasini A.F., Pastorino A.M. et al. Comparative effects of different dihydropyridines on the expression of adhesion molecules induced by TNF-alpha on endothelial cells. J Hypertens 1999;17:1837-41.
- Cominacini L., Garbin U., Fratta Pacini A. et al. Lacidipine inhibits the activation of the transcription factor NF- κ B and the expression of adhesion molecules induced by pro-oxidant signals on endothelial cells. J Hypertens 1997;15:1633-40.
- Ding Y., Vaziri N.D. Nifedipine and Diltiazem but Not Verapamil Up-Regulate Endothelial Nitric-Oxide Synthase Expression. J Pharmacol Exp Ther 2000; 292: 606-609.
- Luscher T., Wenzel R., Moreau P., Takase H. Vascular protective effects of ACE inhibitors and calcium antagonists: Theoretical basis for a combination therapy in hypertension and other cardiovascular diseases. Cardiovasc Drugs Ther 1995; 9: 509-523.
- Mason R.P., Mak I.T., Trumbore M.W., Mason P.E. Antioxidant properties of calcium antagonists related to membrane biophysical interactions. Am J Cardiol 1999;84:16L-22.

Поступила 20.09.2011
Принята в печать 04.10.2011



реклама

Легкое дыхание сердца!

СТАМЛО® М

АМЛОДИПИНА МАЛЕАТ
таблетки 5 мг и 10 мг

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

- артериальной гипертонии
- стенокардии напряжения
- вазоспастической стенокардии





Забота о главном



- **ЗОКОР – мощная защита**
- **РЕНИТЕК – оригинальный эналаприл**
- **КО-РЕНИТЕК – две силы в одной таблетке**



000 "МСД Фармасьютикалс" Россия, 115093, ул. Павловская, дом 7, стр. 1, тел.: +7 (495) 916-71-00, Факс: +7 (495) 916-70-94, www.merck.com
Перед применением любых препаратов, упомянутых в данном материале, пожалуйста, ознакомьтесь с полными инструкциями по применению, предоставляемыми компаниями-производителями.
Компания MSD не рекомендует применять препараты компании способами, отличными от описанных в инструкции по применению.

05-2013-ZCR-05-2011-RUS-004-JA



Забота о главном

СРАВНИТЕЛЬНАЯ ЭФФЕКТИВНОСТЬ И БЕЗОПАСНОСТЬ ГИПОЛИПИДЕМИЧЕСКОЙ ТЕРАПИИ ОРИГИНАЛЬНЫМ И ДЖЕНЕРИЧЕСКИМ СИМВАСТАТИНОМ

Е.И. Тарловская, Ю.А. Баландина*, И.Е. Сапожникова, Н.С. Максимчук

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

Сравнительная эффективность и безопасность гиполипидемической терапии оригинальным и дженерическим симвастатином

Е.И. Тарловская, Ю.А. Баландина*, И.Е. Сапожникова, Н.С. Максимчук

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

Цель. Сравнить эффективность, безопасность и фармакоэкономические характеристики оригинального и дженерического препаратов симвастатина при достижении целевого уровня холестерина липопротеинов низкой плотности.

Материал и методы. Пациенты с артериальной гипертензией в сочетании с сахарным диабетом 2 типа с дислипидемией (n=38), не получавшие гиполипидемической терапии, включены в исследование. Пациенты были randomизированы в группы лечения оригинальным (n=18) или дженерическим (n=20) симвастатином в начальной дозе 20 мг/сут.

Каждые 4 нед оценивали липидный спектр, активность ферментов печени, креатинфосфокиназы. Рассчитывали отношение стоимость/эффективность.

Результаты. К 12-й нед лечения целевого уровня холестерина при приеме дозы 20 мг/сут в группе оригинального препарата достигли 11 (61%) пациентов, а в группе дженерика существенно меньше – 5 (25%) пациентов ($\chi^2=5.05$; $p<0.05$). Значимого увеличения уровня креатинфосфокиназы не отмечено. Во время первого мес лечения прямые затраты на достижение целевого уровня холестерина составили 814 руб на одного человека в группе оригинального препарата и 952 руб на одного человека в группе дженерика. За 3 мес лечения тот же показатель составил, соответственно, 643 и 417 руб на человека.

Заключение. По гиполипидемическому эффекту оригинальный симвастатин имеет преимущества по сравнению с дженерическим. По профилю безопасности препараты оказались сравнимы. Применение оригинального симвастатина для достижения целевого уровня холестерина в крови в течение первого мес лечения оказалось менее затратным по сравнению с дженериком. За 3 мес лечения тот же показатель оказался на 227 руб на одного человека выше для оригинального лекарства по сравнению с дженериком.

Ключевые слова: оригинальный препарат, дженерик, симвастатин, гиполипидемическая терапия.

РФК 2011;7(5):579-583

Comparative efficacy and safety of hypolipidemic therapy with generic and original medicinal products of simvastatin

Е.И. Тарловская, Ю.А. Баландина*, И.Е. Сапожникова, Н.С. Максимчук

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

Aim. To compare efficacy, safety and pharmacoeconomical characteristics of generic and original medicinal products of simvastatin in achievement of cholesterol and low density lipoprotein target levels.

Material and methods. 38 patients with arterial hypertension accompanied by type 2 diabetes with dyslipidemia were included into the study. They had no clinically obvious ischemic heart disease and did not receive hypolipidemic pharmacotherapy for a month before the study start. The patients were randomized into group A or group B. Patients of group A (n=18) received original simvastatin, patients of group B (n=20) received generic simvastatin. Initial simvastatin dose was 20 mg daily. Lipid plasma profile, liver enzymes, creatine phosphokinase were evaluated every 4 weeks. Cost-effectiveness ratio was calculated.

Results. 11 patients (61%) in group A and only 5 patients (25%) in group B ($\chi^2=5.05$; $p<0.05$) achieved cholesterol target level with simvastatin in dose of 20 mg daily in 3 months of the treatment. Creatine phosphokinase blood level did not increase significantly. Achievement of cholesterol target level cost 814 and 952 RUB per patient in groups A and B, respectively, in 1 month of simvastatin treatment. These costs were 643 and 417 RUB per patient in groups A and B, respectively, in 3 months of treatment.

Conclusion. The original simvastatin in comparison with generic one has advantages in hypolipidemic effect. Safety profile is similar for both medications. Original simvastatin therapy has lower cost than this for generic simvastatin therapy in achievement of cholesterol target level in 1 month of treatment. In 3 months the cost of treatment per patient is 227 RUB higher for original medication in comparison with this for generic medication.

Key words: original drug, generic, simvastatin, hypolipidemic therapy.

Rational Pharmacother. Card. 2011;7(5):579-583

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author): 650397@mail.ru

В настоящее время сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ) продолжают лидировать в структуре заболеваемости и смертности работоспособного населения России.

У больных сахарным диабетом (СД) 2 типа сердечно-сосудистые осложнения являются основной причиной инвалидизации и смертности. По сравнению с лицами, не имеющими нарушений углеводного обмена, у людей с документированным диагнозом СД 2 типа относительный риск смерти увеличен в 2,8

раза. У лиц с недиагностированным СД этот риск выше на 80%, у людей с нарушенной толерантностью к глюкозе – на 30%. Кроме того, 75% пациентов, страдающих СД 2 типа, имеют повышенные цифры артериального давления. Это определяет высокий риск неблагоприятного прогноза в подобной группе больных. При сочетании СД 2 типа и артериальной гипертензии (АГ) риск инфаркта миокарда (ИМ) возрастает в 5 раз, смертность после перенесенного инфаркта миокарда увеличивается в 6 раз, риск развития острого нарушения мозгового кровообращения (ОНМК) – в 8 раз [1].

К настоящему времени доказано, что ингибиторы гидроксиметил-глутарил-коэнзим-А-редуктазы (ГМГ-КоА-редуктазы) являются «стратегическими» препаратами для лечения больных атеросклерозом, способными снижать сердечно-сосудистую и общую смертность. Основной стратегией уменьшения сердечно-со-

Сведения об авторах:

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

Баландина Юлиана Алексеевна – ассистент той же кафедры

Сапожникова Ирина Евгеньевна – к.м.н.,

ассистент той же кафедры

Максимчук Надежда Сергеевна – ассистент той же кафедры

судистой смертности при лечении статинами является снижение уровня холестерина липопротеинов низкой плотности (ХС ЛПНП) до целевых уровней и «чем ниже, тем лучше» [2]. Симвастатин является одним из самых изученных препаратов класса статинов. В скандинавском исследовании 4S была впервые показана возможность значительного снижения сердечно-сосудистой (-42%) и общей (-30%) смертности больных с высоким уровнем общего холестерина (ОХС), перенесших ИМ, в течение 5 лет получавших симвастатин в дозе 20–40 мг/сут [3]. В крупном исследовании HPS, в которое были включены 20 526 пациентов, при лечении симвастатином 40 мг/день в течение 5 лет, было показано достоверное снижение частоты общей смертности, нефатальных и фатальных ИМ, всех типов инсульта, операций реваскуляризации у разных категорий пациентов вне зависимости от исходного уровня ОХС, пола и возраста [4]. Эти доказательства были получены для оригинального симвастатина (Зокор).

На сегодняшний день дженерики составляют 80% рынка фармпрепаратов в России. Теоретически дженерик – это препарат, обладающий доказанной взаимозаменяемостью с оригинальным препаратом в отношении эффективности и безопасности [5,6]. На практике терапевтическая взаимозаменяемость дженерика и оригинального препарата изучается не очень часто. Для доказательства эквивалентности дженерика оригинальному препарату используют данные фармацевтической эквивалентности, а также данные биоэквивалентности, полученные на ограниченном контингенте здоровых добровольцев [7,8].

Возникает вопрос: возможно ли экстраполировать результаты крупных рандомизированных исследований с оригинальными препаратами на терапию дженериками и ожидать при этом существенного воздействия на сердечно-сосудистый риск? Для научного обоснования необходимо проведение сравнительных клинических исследований эффективности и безопасности гиполипидемической терапии оригинальным и дженерическим симвастатином. К реалиям нашего времени относится тот факт, что дженерические препараты очень популярны среди врачей и пациентов в связи с их невысокой стоимостью. Действительно, процесс создания дженерика является менее затратным по сравнению с оригинальным препаратом. Огромное количество средств и времени идёт на производство оригинального препарата, анализ клинической эффективности и безопасности, а также на процедуру его патентования и регистрации [9,10]. Поэтому дженерик всегда дешевле. Однако стоит ли экономить денежные средства ценою собственного здоровья? Фармакоэкономика является тем самым инструментом, который позволяет оценить стоимость единицы клинического эффекта и правильно расставить приоритеты.

Целью настоящего исследования явилось сравнение эффективности препаратов симвастатина в достижении целевого уровня холестерина липопротеинов низкой плотности (ХС ЛПНП), оценка безопасности изучаемой терапии, выбор из двух альтернативных медицинских вмешательств варианта с лучшим показателем затратной эффективности (Cost/effectiveness ratio).

Материал и методы

Обследованы 38 пациентов с АГ 2 степени в сочетании с СД 2 типа, дислипидемией, без клинических проявлений ишемической болезни сердца (ИБС), не получавших медикаментозную гиполипидемическую терапию как минимум 1 мес до начала исследования.

Критерии включения в исследование: АГ 2 степени, документированный диагноз СД 2 типа, дислипидемия с преимущественным повышением концентрации ХС ЛПНП и ОХС (IIa и IIb фенотипы).

Критериями исключения являлись непереносимость статинов; серьёзные нарушения функции почек (креатинин в 2 раза выше нормы); серьёзные нарушения функции печени аланинаминотрансфераза (АЛТ) и аспартатаминотрансфераза (АСТ) в 2 раза выше нормы; некорректированные электролитные нарушения (калий <3,5 ммоль/л и >5,5 ммоль/л); повышение креатинфосфокиназы (КФК) более 5 норм; вторичная или злокачественная АГ; тахиаритмии; синкопе неизвестной этиологии; острые сердечно-сосудистые катастрофы в предшествующие 3 мес; ХСН III–IV ФК (по ОССН); неконтролируемый СД 2 типа; сопутствующие заболевания, реально укорачивающие жизнь пациента, включая онкологические; беременность и лактация.

Все пациенты проходили общепринятую процедуру подписания информированного согласия. Протокол исследования одобрен локальным этическим комитетом.

Участники исследования случайным образом (метод несимметричной монеты) рандомизированы в группу А или группу Б, что определило небольшое численное неравенство по группам.

Пациенты группы А (18 чел) получали оригинальный симвастатин (Зокор, Merck Sharp & Dohme, Нидерланды) в дозе 20 мг/сут. Пациенты группы Б (20 чел) получали дженерический симвастатин (Симвастатин, «Хемофарм», Сербия) в дозе 20 мг/сут. Негиполипидемическая терапия была сопоставима и проводилась согласно клиническим рекомендациям.

Липидный спектр, активность ферментов печени и КФК контролировали с интервалом в 4 нед с необходимой коррекцией дозы статина. Целевым уровнем ХС ЛПНП считали ≤ 2 ммоль/л [11]. При недостижении целевых значений через 4 нед доза статина была увеличена до 40 мг/сут. Кровь забиралась утром натощак в ва-

куумную систему для забора венозной крови. Исследования проводились на автоматическом анализаторе Vitalit 1000 с определением уровней ОХС, триглицеридов (ТГ) энзиматическим колориметрическим методом, липопротеины высокой плотности (ЛПВП) – осаждением и энзиматическим, ЛПНП – прямым, показателей АСТ, АЛТ, КФК – кинетическим. Оценку безопасности проводили по частоте зарегистрированных нежелательных явлений (НЯ) во время каждого визита.

Обработка результатов исследования проведена методами вариационной статистики с помощью пакета прикладных программ Statistica 6.0 (StatSoft Inc). Описание изучаемых параметров производили путем расчета средних выборочных значений и стандартной ошибки среднего $M \pm m$. Для показателей, подчиняющихся нормальному закону распределения, использовали критерий Стьюдента. Проверка гипотезы независимости качественных признаков проводилась с помощью критерия хи-квадрат. За уровень значимости принимали $\alpha=0,05$.

В фармакоэкономическом анализе использован метод «затраты/эффективность». Определен собственно показатель затратной эффективности $Keff$ (отношение прямых затрат на прием статинов к их эффективности): $Keff=Cost/Eff$, где $Cost$ – прямые затраты; Eff – эффективность.

Результаты

Общая характеристика больных, включенных в исследование, представлена в табл. 1. Группы А и Б не различались по всем приведенным параметрам.

К 12-й нед лечения все пациенты достигли целевого уровня ХС ЛПНП. Динамика липидного спектра в процессе исследования представлена в табл. 2.

Вместе с тем в группе А (оригинальный препарат) из 18 чел 11 (61%) достигли целевого уровня ХС ЛПНП при дозе 20 мг. Увеличение дозы до 40 мг потребовалось у 7 из 18 пациентов (39%). В группе Б (дженерический препарат) целевой уровень ХС ЛПНП достигнут при дозе 20 мг только у 5 из 20 чел (25%), а у 15 из 20 больных (75%) – потребовалось увеличение дозы до 40 мг. Различия оказались достоверными ($\chi^2=5,05$; $p<0,05$).

Таблица 2. Динамика липидного спектра крови в процессе исследования

Показатель	Группа А (n=18)		Группа Б (n=20)	
	Исходно	Через 12 недель	Исходно	Через 12 недель
Общий холестерин, ммоль/л	5,83±0,23	3,81±0,03*	6,12±0,22	3,82±0,04*
ХС ЛПНП, ммоль/л	3,72±0,19	1,81±0,02*	3,74±0,16	1,81±0,02*
ХС ЛПВП, ммоль/л	1,23±0,71	1,34±0,03	1,17±0,05	1,27±0,03
Триглицериды, ммоль/л	1,98±0,21	1,4±0,05*	2,58±0,22	1,52±0,07*

* – $p<0,05$ по сравнению с исходными показателями

Таблица 1. Характеристика пациентов, включенных в исследование

Признак	Значение (M±m)	
	в группе А (n=18)	в группе Б (n=20)
Возраст, годы	54,70±1,84	55,91±1,19
Индекс массы тела, кг/см ²	32,45±1,68	33,03±0,86
Систолическое АД, мм рт.ст.	163,32±0,84	164,51±0,92
Диастолическое АД, мм рт.ст.	94,12±0,83	96,02±0,85
Общий холестерин, ммоль/л	5,83±0,23	6,12±0,22
ХС ЛПНП, ммоль/л	3,72±0,19	3,74±0,16
ХС ЛПВП, ммоль/л	1,23±0,72	1,17±0,05
Триглицериды, ммоль/л	1,98±0,23	2,58±0,22
АЛТ, МЕ/л	25,61±1,81	33,47±2,82
АСТ, МЕ/л	26,90±2,83	29,39±2,63
Калий, мэкв/л	4,55±0,08	4,52±0,13
Креатинин, мкмоль/л	77,54±4,12	70,44±2,67
Креатинфосфокиназа, Ед/л	95,85±5,71	89,03±11,70
Гликированный гемоглобин, HbAc%	8,36±0,55	8,47±0,48

По частоте и тяжести НЯ, которые не потребовали отмены терапии, препараты не различались (по 3 в обоих случаях). В первый мес приёма препарата в группе А наблюдались 2 случая тошноты, 1 – метеоризма, в группе Б – 2 случая гастралгии (в анамнезе хронический гастродуоденит), 1 – тошноты. Связь зарегистрированных НЯ с изучаемым классом препаратов вероятна. В процессе исследования не отмечалось статистически значимого повышения уровней АЛТ и АСТ. Динамика лабораторных показателей представлена в табл. 3.

Повышение уровня креатинфосфокиназы регистрировалось на фоне лечения обоими препаратами: в группе А он вырос с 95,85±5,7 до 143,21±16,73 Ед/л ($p=0,003619$) и в группе Б с 89±11,7 до 141,43±18,53 Ед/л ($p=0,000012$). Вместе с тем, превышения уровня КФК более 10 верхних пределов нормы не наблюдалось.

При фармакоэкономических расчетах были использованы только прямые затраты на приобретение ста-

Таблица 3. Динамика ферментов печени в процессе исследования

Показатель	Группа А (n=18)		Группа Б (n=20)	
	Исходно	Через 12 недель	Исходно	Через 12 недель
АЛТ, МЕ/л	25,61±1,81	26,68±2,17	33,47±2,83	35,39±3,81
АСТ, МЕ/л	26,92±2,83	27,24±2,72	29,39±2,63	32,88±3,35

тинов, так как в обеих группах больных применялась одинаковая схема лечебно-диагностических мероприятий.

Затраты на фармакотерапию рассчитывались на всех представителей данной группы как произведение среднесуточной дозы препарата на количество дней приема и средней стоимости 1 мг препарата (среднеоптовой стоимости лекарственного средства у региональных дистрибуторов) [12].

За показатель эффективности принималось количество лиц, достигших целевого уровня ХС ЛПНП. Стоимость достижения целевого уровня ХС ЛПНП у одного больного за первый мес лечения составила 814 руб/чел в группе А и 952 руб/чел в группе Б. Значение этого показателя за третий мес лечения составило 643 руб/чел и 417 руб/чел в группах А и Б, соответственно.

Анализ результатов показал, что средняя доза симвастатина, необходимая для достижения целевого ХС ЛПНП, в группе А составила $27,7 \pm 2,36$ мг, в группе Б $35 \pm 1,98$ мг ($p < 0,05$). Оригинальный симвастатин превосходил дженерический симвастатин по гиполипидемическому эффекту в 1,26 раза, что может быть обусловлено особенностями пространственной структуры молекулы статина, различной степенью очистки основного действующего вещества, составом наполнителей. По безопасности терапии дженерический симвастатин продемонстрировал соответствие оригинальному препарату Зокору. Зарегистрированные НЯ в обеих группах были слабо выражены и имели преходящий характер.

Обсуждение

В некоторых подобных клинических исследованиях с использованием антигипертензивной терапии показано полное соответствие дженерического препарата оригинальному. Такие данные были получены при сравнении препаратов амлодипина, а также бета-блокатора метопролола [13, 14]. В ряде других сравнительных наблюдений такого соответствия не выявлено. При исследовании терапевтической эквивалентности дженерического бисопролола оригинальному препарату показано, что дженерик статистически значимо снижал систолическое и диастолическое АД, но это снижение было достоверно менее выражено, чем снижение АД под действием оригинального препарата. Таким образом, лечение более дорогим оригинальным пре-

паратом оказалось дешевле лечения дженериком из-за более слабой терапевтической активности последнего [15]. Некоторые исследования демонстрируют различия оригинального препарата и дженерика по профилю безопасности. В одном из таких исследований было выявлено, что оригинальный препарат эналаприла в 3 раза реже вызывал побочные эффекты, чем его дженерик [16].

В краткосрочных исследованиях со статинами дженерики симвастатина (Симвагексал, Симло, Вазилип) продемонстрировали гиполипидемический эффект и безопасность терапии, сопоставимые с действием Зокора [17-19]. Исследование с другим дженериком (Симвастол) выявило качественные отличия по сравнению с оригинальным препаратом по влиянию на уровень антиатерогенной фракции холестерина, а также существенные отличия в безопасности терапии (желудочно-кишечное кровотечение в группе Симвастола) [20]. Исследование INTER-ARS (Словения, Польша, Чехия) доказало терапевтическую эквивалентность Аториса и оригинального аторвастатина [21].

С фармакоэкономической точки зрения наиболее существенным является оценка стоимости достижения клинического эффекта, а не стоимость упаковки лекарственного препарата. С этой целью рассчитывается показатель «затраты/эффективность», который показывает наиболее выгодную лекарственную форму. В результате проведенного анализа выявлено, что оригинальный препарат симвастатина обеспечивает меньшую стоимость достижения целевого уровня ХС ЛПНП у одного больного за 1-й мес лечения. За 3-й мес этот показатель оказался на 227 руб/чел (35%) выше у Зокора, что обусловлено большей стоимостью 1 мг действующего вещества и согласуется с данными исследований других авторов [19, 22, 23]. Учитывая принципиальные отличия процессов создания оригинального и дженерического лекарственного средства, терапия дженериком, естественно, должна быть в 2 раза или на 50% дешевле [6]. Наименьшим показателем «затраты/эффективность» в данном случае обладает Симвастатин («Хемофарм»), что формально даёт право рассматривать его как более предпочтительный препарат. Однако за небольшую переплату при лечении оригинальным препаратом пациент получает гарантированные преимущества, обусловленные достоверным снижением сердечно-сосудистого риска, что было доказано для Зокора в крупных многоцентровых исследова-

ниях [3,4]. Условно выгодные ценовые показатели могут обернуться расходами на дополнительную дозу препарата с целью достижения целевого уровня ХС ЛПНП, а также на лечение нежелательных побочных явлений, вероятность возникновения которых выше при большей дозе статина.

Литература

- Dzhanashiy P.Kh., Mirina E.Yu. Lipid metabolism disorders in type 2 diabetes and its correction options. Russkiy Meditsinskiy Zhurnal 2008; 16(11): 1561-1579. Russian (Джанашия П.Х., Мирина Е.Ю. Нарушение липидного обмена при сахарном диабете 2 типа и варианты его коррекции. Русский Медицинский Журнал 2008; 16(11): 1561-1579).
- Law M.R., Wald N.J., Rudnicka A.R. Quantifying effect of statins on low density lipoprotein cholesterol, ischaemic heart disease, and stroke: systematic review and meta-analysis. BMJ 2003;326(7404): 1407-08.
- Scandinavian Simvastatin Survival Study Group. Randomized trial of cholesterol lowering in 4444 patients with coronary heart disease: the Scandinavian Simvastatin Survival Study (4S). Lancet 1994; 344: 1383-1389.
- Heart Protection Study Collaborative Group. MRC/BHF Heart Protection Study of cholesterol lowering with simvastatin in 20536 high-risk patients: a randomized placebo-controlled trial. Lancet 2002; 360: 7-22.
- "Hot spots of modern cardiology: honest answers to pointed questions." Interactive discussion. Russian National Congress "Man and Medicine." Press release. Consilium Medicum in 2010, 12 (5): 98-100. Russian («Болевые точки современной кардиологии: честные ответы на острые вопросы». Интерактивная дискуссия. Российский национальный конгресс «Человек и Лекарство». Пресс-релиз. Consilium Medicum 2010; 12(5): 98-100).
- Meshkovskiy A.P. Place of a generics in a drug provision. Farmateka 2003; 3: 103-104. Russian (Мешковский А.П. Место дженериков в лекарственном обеспечении. Фарматека 2003; 3: 103-104).
- Senn S. In the blood: proposed new requirements for registering generic drugs. Lancet 1998;352:85-86.
- Meyer G.F. History and regulatory issues of generic drugs. Transplantation Proceedings 1999;31 (Suppl. 3A):10S-12S.
- Belousov Yu.B., Zyryanov S.K. Generics and Brands: pro et contra. Kachestvennaya klinicheskaya praktika 2003; 2: 95-100. Russian (Белоусов Ю.Б., Зырянов С.К. Дженерики или бренды: pro et contra. Качественная клиническая практика 2003; 2: 95-100).
- Panyushin R. Innovation: The original and generic drugs: the unity and struggle of opposites? Farmatsevicheskij vestnik 2003; 16: 23. Russian (Панюшин Р. Инновации: Оригинальные и дженериковые препараты: единство или борьба противоположностей? Фармацевтический вестник 2003; 16: 23).
- National guidelines for diagnosis and correction of disorders of lipid metabolism in the prevention and treatment of atherosclerosis. Kardiovaskulyarnaya terapiya i profilaktika 2007;6 (6) suppl 3: 1-27. Russian (Национальные рекомендации по диагностике и коррекции нарушенного липидного обмена с целью профилактики и лечения атеросклероза. Кардиоваскулярная терапия и профилактика 2007;6 (6) Приложение 3: 1-27).
- Rapid analysis of wholesale prices. Available at: <http://pharmindex.ru/descript.asp?pid=1347>. (Date of access 10/07/11). Russian (Экспресс-анализ оптовых цен. Доступно на: <http://pharmindex.ru/descript.asp?pid=1347>. (дата доступа 07.10.11)).
- Lukina Yu.V., Deev A.D. et al. Comparative study of new drug of long acting metoprolol tartrate – Egilok retard and original drug of metoprolol succinate – Betaloc ZOK in patients with mild to moderate arterial hypertension. Rational Pharmacother Card 2005;3:35-40. Russian (Лукина Ю.В., Деев А.Д. и др. Сравнительное изучение нового препарата метопролола тарката пролонгированного действия – эгилока ретард и оригинального препарата метопролола сукцината – беталока зок у больных мягкой и умеренной артериальной гипертонией. РПК 2005; 3: 35-40).
- Martsevich S.Yu., Kutishenko N.P., Deev A.D. et al. The study of the therapeutic equivalence of two prepratov amlodipine (the original and reproduced) in hypertensive patients. Rossiyskiy kardiologicheskiy zhurnal 2004;4: 53-6. Russian (Марцевич С.Ю., Кутишенко Н.П., Деев А.Д. и др. Изучение терапевтической эквивалентности двух препаратов амлодипина (оригинального и воспроизведенного) у больных артериальной гипертонией. Российский кардиологический журнал 2004;4: 53-6).
- Tolpygina S.N., Shilova E.V., Martsevich S.Yu. A comparative study of efficacy and tolerability of the original drug and its generic bisoprolol in patients with arterial hypertension of 1-2 degrees. RFK 2007;3:15-21. (Толпигина С.Н., Шилова Е.В., Марцевич С.Ю. Сравнительное изучение эффективности и переносимости оригинального препарата бисопролола и его генерика у больных артериальной гипертонией 1-2 степени. РПК 2007;3:15-21).
- Martsevich S.Y., Lukina J.V., Deev A.D. et al. Comparative study of combined drugs of enalapril maleate and hydrochlorothiazide: «Renipril HT» and «Co-renitec» in patients with mild to moderate arterial hypertension. Rational Pharmacother. Card. 2005;3:29-34. Russian (Марцевич С.Ю., Лукина Ю.В., Деев А.Д. и др. Сравнительное изучение комбинированных препаратов эналаприла малеата и гидрохлортиазида: «Рениприл ГТ» и «Ко-Ренитека» у больных мягкой и умеренной АГ. РПК 2005;3: 29-34).
- Tolpygina S.N., Martsevich S.Y. Comparison of efficacy and tolerability of original and generic drugs of simvastatin in patients with hyperlipidaemia and high risk of ischemic heart disease complications. Rational Pharmacother Card 2008;5:21-27. Russian (Толпигина С.Н., Марцевич С.Ю. Сравнение эффективности и переносимости оригинального и дженерического симвастатина у пациентов с гиперлипидемией и высоким риском осложнений ишемической болезни сердца. РПК 2008;5: 21-27).
- Aronov D.M., Bubnova M.G., Nikitin Yu.P. et al. Efficacy and safety of Simlo (simvastatin) in patients with coronary artery disease with hypercholesterolemia (results of a multicenter clinical study). Russkiy meditsinskiy zhurnal 2003; 11 (19): 1088-1092. Russian (Аронов Д.М., Бубнова М.Г., Никитин Ю.П. и др. Эффективность и безопасность применения симло (симвастатина) у больных коронарной болезнью сердца с гиперхолестеринемией (результаты многоцентрового клинического исследования). Русский медицинский журнал 2003; 11 (19): 1088-1092).
- Petrov V.I., Nedogoda S.V., Sabanov A.V., Tsoma V.V. Pharmacoeconomic analysis of short-term lipid-lowering therapy with statins. Lekarstvennyy vestnik 2005;3:28-32. Russian (Петров В.И., Недогода С.В., Сабанов А.В., Цома В.В. Фармакоэкономический анализ краткосрочной гиполипидемической терапии препаратами статинов. Лекарственный вестник. 2005;3:28-32).
- Martsevich S.Yu., Perova N.V., Kutishenko N.P. et al. Open clinical trial of efficacy and safety of a new generic simvastatin – Simvastol. Klinicheskaya farmakologiya i terapiya 2005; 14(3): 55-57. Russian (Марцевич С.Ю., Перова Н.В., Кутишенко Н.П. и др. Открытое клиническое исследование эффективности и безопасности нового дженерика симвастатина – Симвастола. Клиническая фармакология и терапия 2005; 14(3): 55-57).
- Boh M., Opolski G., Polonski L. et al. Polowniane skuteczności i bezpieczeństwa stosowania atorwastatyny generycznej i referencyjnej u osób zwiększonego ryzyka wencowego z hiperlipidemią. Wydanie Specjalne, Kardiologia po Dyplomie 2006; 4.11.
- Kulikov A.Yu., Jagudina R.I., Demidova I.A. Results of combined pharmacoepidemiological and pharmacoeconomic study "ORCHESTR": the real clinical practice evaluation of generic medicinal drugs' use (as exemplified by simvastatin) in Russian Federation. Pharmacoeconomics. 2011; 2: 26-32. Russian (Куликов А.Ю., Ягудина Р.И., Демидова И.А. Результаты комбинированного фармакоэпидемиологического и фармакоэкономического исследования ОРКЕСТР: оценка реальной клинической практики использования дженерических лекарственных средств (на примере симвастатина) в Российской Федерации. Фармакоэкономика 2011; 2: 26-32).
- Mishchenko N.A., Kononova S.V., Mishchenko N.G., Chesnokova N.N. Pharmacoeconomic study lipid-lowering therapy with statins. Novaya apteka. Effektivnoe upravlenie 2008; 10: 63-66. Russian (Мищенко Н.А., Кононова С.В., Мищенко Н.Г., Чеснокова Н.Н. Фармакоэкономическое исследование гиполипидемической терапии статинами. Новая аптека. Эффективное управление 2008; 10: 63-66).

Заключение

Полученные данные свидетельствуют о том, что с точки зрения эффективности более предпочтительным является оригинальный симвастатин, с фармакоэкономической точки зрения – дженерический.

КЛИНИЧЕСКАЯ ЭФФЕКТИВНОСТЬ ПРИМЕНЕНИЯ ГЛИКОЗАМИНОГЛИКАНОВ У БОЛЬНЫХ САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ И ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ СЕРДЦА

Л.В. Козлова^{1*}, Р.А. Хохлов¹, Н.М. Ахмеджанов²

¹ Воронежская областная клиническая больница №1. 394082, Воронеж, Московский проспект, д.151

² Государственный научно-исследовательский центр профилактической медицины.

101990, Москва, Петроверигский пер., д.10

Клиническая эффективность применения гликозаминогликанов у больных сахарным диабетом и ишемической болезнью сердца

Л.В. Козлова^{1*}, Р.А. Хохлов¹, Н.М. Ахмеджанов²

¹ Воронежская областная клиническая больница №1. 394082, Воронеж, Московский проспект, д.151

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

Цель. Изучить клиническую эффективность применения суподексида у больных сахарным диабетом (СД) 2 типа и ишемической болезнью сердца (ИБС) в профилактике контраст-индуцированной нефропатии (КИН).

Материал и методы. Пациенты с СД 2 типа и ИБС, перенесшие рентген-контрастные процедуры, были рандомизированы в две группы: 56 пациентам основной группы вводили внутривенно суподексид (Весел Дю Ф, «Альфа Вассерманн», Италия) по стандартной схеме; 56 больных контрольной группы получали нефракционированный гепарин.

Результаты. Частота развития КИН в основной и контрольной группах составила, соответственно, 16% и 42% ($p<0,01$). При лечении суподексидом у 89,3% больных отмечено снижение уровня микроальбуминурии (МАУ), в контрольной группе динамики МАУ не выявлено. В исследуемых группах не было ухудшения показателей ЭхоКГ. У больных, получавших суподексид, отмечено достоверное снижение уровней холестерина липопротеинов низкой плотности и триглицеридов. Суподексид привел к удлинению активированного частичного тромбопластинового времени (с $30\pm0,6$ до $34\pm0,5$ с) без изменения уровня фибриногена. При использовании суподексида не выявлено гемокоагуляционных и геморрагических осложнений эндоваскулярного вмешательства. Не отмечено ни одного случая тромбоцитопении. Более высокий риск развития КИН у больных, не получавших суподексид, по сравнению с болевыми, принимающими суподексид, был ассоциирован с множественным поражением коронарных сосудов, приемом диуретиков в перипротоктурный период, дозой контрастного препарата, длительностью госпитализации, серьезностью интервенционных вмешательств.

Заключение. Применение суподексида у больных СД 2 типа и ИБС, подвергшихся рентген-контрастным процедурам, предупреждает почечную дисфункцию, оказывая анти-протеинурический эффект, корrigируя нарушения липидного обмена и свертывающей системы крови.

Ключевые слова: ишемическая болезнь сердца, сахарный диабет, контраст-индуцированная нефропатия, суподексид.

РФК 2011;7(5):584-590

Clinical efficacy of glycosaminoglycans in patients with diabetes mellitus and ischemic heart disease

L.V. Kozlova^{1*}, R.A. Khokhlov¹, N.M. Akhmedzhanov²

¹ Voronezh Regional Clinical Hospital № 1. Moskovsky Prospekt 151, Voronezh, 394082 Russia

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

Aim. To study sulodexide clinical efficacy in patients with type 2 diabetes mellitus (DM) and ischemic heart disease (IHD) in prevention of contrast induced nephropathy (CIN).

Material and methods. Patients with type 2 DM and IHD who undergone X-Ray contrast intervention. The patients were randomized into 2 groups: 56 patients of the main group were i/v administered sulodexide (Vessel Due F, "Alfa Wassermann", Italy) according to standard procedure; 56 patients of the control group were treated with unfractionated heparin.

Results. The incidence of CIN in the main and control groups was, respectively, 16% and 42% ($p<0.01$). Reduction of microalbuminuria (MAU) was found in 89.3% of the sulodexide group patients. MAU dynamics in patients of control group was not observed. There were no deteriorations in echocardiography characteristics in patients of both groups. The reduction in low density cholesterol and triglyceride plasma levels was observed in the main group. Sulodexide induced a lengthening of the activated partial thromboplastin time (from 30 ± 0.6 to 34 ± 0.5 s), without altering fibrinogen level. There were no thrombotic and hemorrhagic complications of endovascular intervention in sulodexide group. No one case of thrombocytopenia was observed. Higher risk of CIN in patients without sulodexide treatment compared with this in sulodexide treated patients was associated with multiple lesions of coronary arteries, diuretic intake in periprocedural period, contrast agent dose, duration of hospitalization, seriousness of intervention.

Conclusion. Sulodexide therapy in patients with 2 type DM and IHD undergone X-Ray contrast intervention prevents renal dysfunction, providing antiproteinuric effect and correcting lipid metabolism and coagulation system disturbances.

Key words: coronary heart disease, diabetes mellitus, contrast-induced nephropathy, sulodexide.

Rational Pharmacother. Card. 2011;7(5):584-590

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

Своевременным и самым надёжным методом диагностики атеросклеротического поражения остаётся селективная коронарография (КАГ), выявляющая степень, локализацию и протяжённость поражения коронарного русла [1]. Внутрисосудистое введение

Сведения об авторах:

Козлова Лидия Владимировна – соискатель кафедры госпитальной терапии ВГМА им. Н.Н. Бурденко

Хохлов Роман Анатольевич – д.м.н., руководитель Воронежского областного кардиологического диспансера

Ахмеджанов Надир Мигдатович – к.м.н., в.н.с. Государственный научно-исследовательского центра профилактической медицины

иодсодержащих контрастных веществ при КАГ и чрескожных коронарных вмешательствах (ЧКВ) ассоциируется с риском развития контраст-индуцированной нефропатии (КИН), так как основной путь экскреции контрастных веществ из организма осуществляется через почки [2-5]. КИН увеличивает риск стойкого ухудшения функции почек, сердечно-сосудистых осложнений, продолжительность пребывания пациента в стационаре [6,7]. КИН с переходом в хроническую почечную недостаточность (ХПН) чаще всего возникает у больных с исходно нарушенной функцией почек, особенно часто при сахарном диабете (СД) [8,9]. Большинство данных, полученных из исследований, ука-

зывают на то, что у больных, имеющих хроническую болезнь почек и СД, риск развития КИН приближается к 50-90% [10-12].

В этой связи привлекает внимание применение препарата из группы гликозаминонгликанов суподексида (Вессел Дуэ Ф; «Альфа Вассерманн», Италия), оказывающего антитромботический, профибринолитический, антикоагулянтный и вазопротективный эффекты на уровне макро- и микрососудов [13-19].

Цель исследования – изучить клиническую эффективность применения суподексида у больных СД 2 типа с атеросклеротическим поражением коронарного русла в контексте профилактики латентной нефропатии, индуцированной введением контрастных веществ.

Материал и методы

Объектом исследования явились 112 пациентов (56 мужчин и 56 женщин >50 лет) с СД 2 типа (среднетяжелое течение в фазе компенсации и субкомпенсации) в сочетании с артериальной гипертензией (АГ) 1-3 степени и ишемической болезнью сердца (ИБС, стенокардия III-IV ФК), которые обращались за амбулаторной и стационарной помощью в эндокринологическое и кардиологическое отделения ГУЗ «Воронежская областная клиническая больница № 1» в период с 2001 по 2009 гг. Всем пациентам планировалось проведение КАГ.

Критерии невключения: симптоматические формы АГ, гемодинамически значимые пороки сердца, тяжелая степень тяжести и декомпенсация СД 2 типа, СД 1 типа, постоянная форма фибрилляции предсердий, некоронарогенные заболевания миокарда, тяжелая сопутствующая патология, злокачественные новообразования. Тип СД, компенсацию и степень тяжести

оценивали в соответствии с алгоритмами специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом (Москва, 2009). Диагноз «артериальная гипертензия» и «ИБС» устанавливали в соответствии с критериями, изложенными в соответствующих Национальных рекомендациях [20,21].

Обследование пациентов проводилось исходно при проведении рандомизации (0 нед), а также через 1, 3, 10 дн и 6 мес терапии. Всем пациентам проведены стандартное клиническое (со сбором анамнеза) и лабораторно-инструментальное исследования основных клинических и биохимических параметров анализа крови (включая определение уровня креатинина сыворотки крови до и через 48 ч после проведения КАГ) и мочи, исследование уровня гликированного гемоглобина и альбуминурии по стандартным методикам, скорости клубочковой фильтрации (СКФ) с использованием формулы Кокрофта-Голта (норма для мужчин 100-150 мл/мин/1,73м², для женщин – 85-130 мл/мин/1,73м²), морфофункциональных показателей сердца (фракция выброса левого желудочка [ФВ ЛЖ], конечный диастолический размер левого предсердия [КДР ЛП], КДР ЛЖ, конечный систолический размер ЛЖ [КСР ЛЖ], толщина межжелудочковой перегородки [ТМЖП], толщина задней стенки ЛЖ [ТЗСЛЖ], масса миокарда ЛЖ [ММЛЖ], общее периферическое сопротивление сосудов [ОПСС]), показателей системы гемостаза (активированное частичное тромбопластиновое время [АЧТВ], протромбиновый индекс [ПТИ], растворимые фибриномономерные комплексы [РФМК], фибриноген, тромбоциты). После скрининга продолжительностью 1 нед все пациенты, удовлетворяющие критериям включения, по результатам рандомизации были расформированы в две группы больных, необходимые для выполнения поставленных в работе задач.

Пациентам 1-ой группы внутривенно вводили суподексид («Вессел Дуэ Ф», Alpha Schiapparelli Wasser-mann Spa, Италия; 003150/08.07.93) по 600 ЛЕ (1 ампула), предварительно растворяя его в 200 мл 0,9% раствора натрия хлорида, за 12 ч до КАГ и в той же дозе спустя 6 ч после процедуры; далее инъекции проводили в течение 7-10 сут, а затем переходили на назначение препарата внутрь по 250 ЛЕ 2 раза в день (утром и вечером) в течение 6 мес.

Вторая группа больных получала препарат нефракционированного гепарина (НФГ) подкожно в дозе по 5000 МЕ за 12 ч до КАГ и через 8-12 ч после, а затем в течение 3-5 дн по 5000 МЕ три раза/сут. Дальнейшее лечение представляло стандартные протоколы ведения пациентов с СД и ИБС.

Протокол и дизайн исследования были утверждены на заседании Локального этического комитета при ВГМА им Н.Н. Бурденко от 20 мая 2010 г (протокол №10 от 20. 05. 2010 г.). Все пациенты подписывали

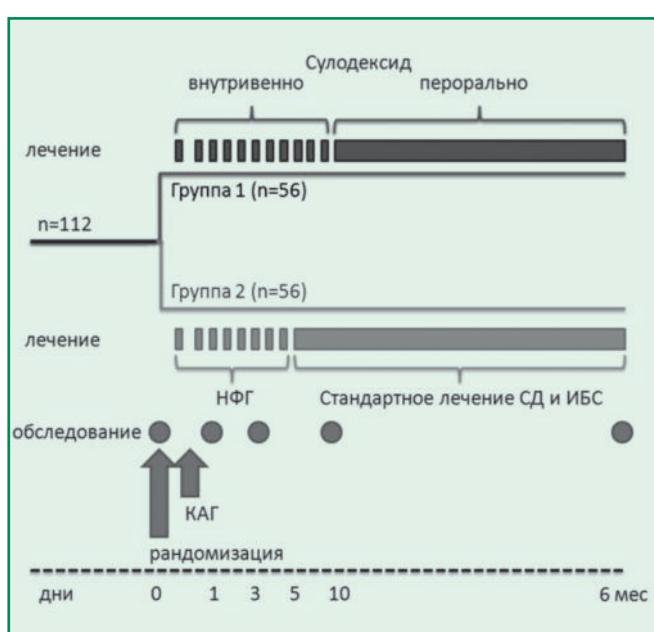


Рис. 1. Дизайн исследования

информированное согласие на участие в исследовании.

Полученные результаты обработаны методом вариационной статистики. В работе обсуждаются результаты, в которых достоверность различия изучаемых показателей выражена показателем $p < 0,05$.

Результаты

Общая характеристика больных, включённых в исследование, представлена в табл. 1.

Группы сравнения были сопоставимы по основным демографическим показателям, длительности заболевания, сопутствующим заболеваниям, индексу массы тела (ИМТ), исходному уровню креатинина сыворотки и СКФ, показателям липидного обмена, уровню гемоглобина крови, фракции выброса левого желудочка (ЛЖ), частоте гипертрофии ЛЖ, ФК ХСН

Таблица 1. Клиническая характеристика обследованных пациентов в группах

Показатель	1 группа (n=56)	2 группа (n=56)
Возраст, годы	56,12±0,49	55,11±0,54
Пол (м/ж), %	17/39	19/37
ИМТ, кг/м ²	28,1±3,3	29,5±4,3
АД, мм рт.ст.	159/99	157/102
Креатинин сыворотки, мкмоль/л	91,1±2,0	93,3±2,0
СКФ, мл/мин/1,73 м ²	78,8±1,7	79,5±1,9
Общий холестерин, ммоль/л	5,1±0,4	5,4±0,3
Триглицериды, ммоль/л	2,6±0,2	2,4±0,1
Фибриноген, мг/дл	542,2±15,2	531,7±17,2
Гемоглобин, г/л	127,2±1,5	122,3±1,3
Объем контраста, мл	110,1±4,3	126,6±7,2
Фракция выброса левого желудочка, %	50,6±1,2	51,8±1,3
ХСН, ФК II (NYHA), n (%)	35 (62%)	34 (60 %)
ХСН, ФК III (NYHA), n (%)	21 (38%)	22 (40 %)
Гипертрофия ЛЖ, %	67	65
Инфаркт миокарда в анамнезе, %	44	41
Множественное поражение коронарных сосудов, %	66,9	70,3
Протеинурия, г/л	0,096±0,021	0,099±0,042
Прием ИАПФ, %	51	52
Прием диуретиков, %	27,2	32,7
ТЛБАП, %	38	40
Стентирование, %	62	60
По всем показателям $p > 0,05$. Данные представлены в виде $M \pm m$, n (%).		
ИМТ=индекс массы тела, СКФ=скорость клубочковой фильтрации, ИАПФ=ингибиторы АПФ, ТЛБАП=транслюминальная баллонная ангиопластика		

(по классификации NYHA), объему введенного контраста, характеру интервенционного вмешательства. В группах пациентов одинаково часто отмечались инфаркт миокарда в анамнезе, а также множественное поражение коронарных сосудов.

Медикаментозное лечение в группах существенно не различалось и проводилось согласно принятым в РФ стандартам и включало диету, гипогликемическую, антигипертензивную терапию (ИАПФ) и при необходимости прием мочегонных препаратов. Инсулинотерапию получали 8 (25%) и 13 (16%) пациентов из 1-ой и 2-ой групп, соответственно, остальные – диетотерапию и препараты группы сульфонилмочевины.

При проведении рентген-контрастных процедур (транслюминальная баллонная ангиопластика [ТЛБАП] и стентирование) в ближайшие сроки наблюдения, в 1 группе больных в период госпитализации не было серьезных кардиальных и почечных осложнений независимо от уровня креатинина после процедуры, в то время как во 2-ой группе у двух пациентов (3,6 %) с КИН развился ИМ, что относится к тяжелым осложнениям процедуры. Трем пациентам с развившейся острой почечной недостаточностью (ОПН) потребовалось проведение гемодиализа. У четвертого пациента 5 сеансов гемодиализа постепенно снизили уровень креатинина до значения, близкого к исходному. Ни у одного пациента без КИН в период госпитализации не отмечено серьезных нежелательных явлений.

Исследование альбуминурии и функции почек

В результате лечения Вессел Дуэ Ф у 50 из 56 больных 1-ой группы отмечено снижение уровня микроальбуминурии (МАУ). У 35 больных с МАУ уже через 10 дн отмечалось достоверное снижение экскреции альбумина (у половины обследуемых до нормоальбуминурии), в дальнейшем антипротеинурический эффект сохранялся и оставался неизменным даже спустя 6 мес приема суподексида (табл. 2). В то же время, у пациентов из 2-ой группы достоверного изменения микроальбуминурии выявлено не было.

Таблица 2. Динамика микроальбуминурии (мг/сут) в группах на фоне лечения

Время исследования	1 группа (n=56)	2 группа (n=56)
Исходно	94,1±16,3	96,1±13,1
1 день	87±7,5	98,5±16,5
3 день	60±11,5	95,5±18,5
10 день	43±14*	98,4±7,5
6 мес	45±14	96,1±5,5

* $p < 0,05$ – по сравнению с аналогичным показателем противоположной группы. Данные представлены в виде $M \pm m$

Таблица 3. Характеристика исследуемых больных с КИН и без КИН

Показатель	Пациенты с КИН (n=31; 28%)	Пациенты без КИН (n=81; 72%)
Множественное поражение коронарных сосудов (при КАГ), %	78*	60
Объем контраста, мл	149,5±10,9*	95,3±10,0
ХСН III-IV ФК по NYHA, %	32*	8
Прием диуретиков, %	48	21
Длительность госпитализации, дни	18,4±1,4*	11,2±0,7
ТЛБАП, %	20	34*
Стентирование, %	34*	11
Метформин, %	12	13
Инсулинотерапия, %	25	16

* p<0,05 по сравнению с аналогичным показателем противоположной группы.
Данные представлены в виде M±m или %

У больных с протеинурией в целом существенной динамики уровня экскреции белка с мочой не отмечено. Снижение протеинурии в 1-й группе наблюдалось не ранее 10-го дня применения суподексида (с 428±94 мг/сут до 331±160 мг/сут), а достоверный антипротеинурический эффект отмечался лишь к концу б мес.

Частота развития КИН во всей популяции госпитализированных больных составила 28% (31 из 112). При сопоставимом исходном уровне почечной функции КИН значительно чаще развивалась во 2-й группе, чем в 1-й группе больных (16% [n=8] и 42% [n=23], соответственно). У всех пациентов были оценены СКФ и уровень сывороточного креатинина до и через 48 ч после проведения процедур ТЛБАП и стентирования. Полученные данные свидетельствуют о более значимом повышении креатинина и снижении СКФ у больных 2-й группы по сравнению с пациентами из 1-й группы. После проведения процедур ТЛБАП и стентирования уровень СКФ был достоверно снижен во 2-й группе больных по сравнению с пациентами из 1-й группы (95,6±5,2 и 83,2±3,7 мл/мин/1,73м², соответственно), тогда как уровень креатинина сыворотки достоверно не изменился (89,3±4,1 и 86,5±3,3 мл/мин/1,73м², соответственно).

Обобщенная сравнительная характеристика пациентов с СД 2 типа с и без КИН после проведения рентген-контрастных процедур представлена в табл. 3.

При сравнении пациентов с КИН и без КИН достоверное отличие отмечено в частоте ХСН (III-IV по NYHA), множественности поражений коронарных сосудов, объеме вводимого контрастного препарата и длительности проведения контрастных процедур (ТЛБАП и КАГ).

При анализе средних значений ИМТ в исследуемых группах больных достоверных различий не выявлено (27,1±3,3 кг/м² и 29,5±4,3 кг/м²).

Исследование морфофункциональных показателей сердца

По результатам ЭхоКГ, у исследуемых больных выявлены выраженные структурные изменения в виде достоверного увеличения КДР ЛП, ТМЖП, ММЛЖ. Анализируя полученные данные Допплер-ЭхоКГ, диастолическая дисфункция ЛЖ отмечена у всех обследованных больных, при этом существенно преобладал тип «с замедленной релаксацией»: в 1-ой группе у 31 (55,4%) пациента, во 2-ой группе у 32 (57,7%) пациентов. У больных имеется выраженное замедление миокардиальной релаксации (время замедления потока раннего диастолического наполнения = 235,4±32,1 мс), что говорит о том, что диастолическая функция ЛЖ у больных находится в фазе гемодинамических приспособительных реакций, действующих через повышение конечного диастолического давления ЛЖ и приводящих к формированию «псевдонормального» и «рестриктивного» трансмитрального спектров.

Полученные нами ЭхоКГ данные показали наличие ремоделирования ЛЖ у 100% обследованных больных. Установлено, что в группах обследованных больных преобладали пациенты с концентрической гипертрофией ЛЖ (85%) и достоверно реже встречалась эксцентрическая гипертрофия ЛЖ (15%). Применение суподексида в течение 6 мес не привело к достоверному изменению показателей ЭхоКГ (табл. 4).

Таблица 4. Характеристика пациентов, подвергшихся ТЛБАП и стентированию в группах

Показатель	Группа 1 (n=56)		Группа 2 (n=56)	
	Исходно	10-е сутки	Исходно	10-е сутки
ФВ ЛЖ, %	52,5±0,2	53,6±0,1	51,5±0,3	54,4±0,2
КДР ЛП, см	4,15±0,7	4,11±0,4	4,2±0,5	4,25±0,3
КДР ЛЖ, см	4,90±0,07	4,87±0,05	4,8±0,05	4,9±0,03
КСР ЛЖ, см	3,16±0,07	3,2±0,05	3,2±0,05	3,3±0,1
ТМЖП, см	1,33±0,03	1,31±0,1	1,35±0,05	1,37±0,03
ТЗСЛЖ, см	1,22±0,03	1,2±0,02	1,3±0,05	1,32±0,02
ММЛЖ, г	319,4±11,2	321±11,4	318,7±9,2	322,5±9,1
ОПСС, динххсм ⁻⁵	4800,7±330	4780,7±325	4820±350	4826±349

* p<0,05 – различия достоверны между этапами.

Данные представлены в виде M±m

Исследование липидного обмена

С целью уточнения риска прогрессирования сердечно-сосудистых заболеваний нами рассчитывались такие показатели, как уровень холестерина (ХС), липопротеинов низкой (ЛПНП), высокой (ЛПВП) плот-

Таблица 5. Динамика показателей липидного обмена в группах на фоне лечения

Показатель	Группа 1 (n=56)		Группа 2 (n=56)	
	Исходно	10-й день	Исходно	10-й день
Холестерин, ммоль/л	5,1±0,4	4,8±1,3	5,4±0,3	5,6±1,3
ЛПВП, ммоль/л	1,9±0,2	1,7±0,1	2,0±0,4	2,5±0,6
ЛПНП, ммоль/л	3,6±0,9	3,0±0,4*	3,6±0,9	3,8±0,4
ИА	3,6±1,6	3,3±0,6*	3,4±1,6	3,9±0,6
Триглицериды, ммоль/л	2,6±0,2	1,7±0,6*	2,4±0,1	3,7±0,6

* p<0,05 – по сравнению с исходными показателями.

Данные представлены в виде M±m

ности, триглицеридов (ТГ), индекс атерогенности. Данные показатели достоверно различались в группах больных через 10 дн и 6 мес терапии.

Отмечено снижение уровней ХС ЛПНП и ТГ. Таким образом, наибольший риск прогрессирования атеросклероза выявлен во 2-ой группе пациентов.

Исследование показателей системы гемостаза

При сопоставлении данных коагулограмм обеих групп отличия касались только более низкой активности факторов протромбинового комплекса (103±1,3% и 98±1,4%, соответственно). По большинству показателей коагулограмм, отражающих состояние гемостаза, наблюдаемые группы были полностью сопоставимы, что явилось основанием для проведения оценки антикоагулянтной эффективности Суподексида (1-я группа) и без добавления в комплексную терапию суподексида (2-я группа).

На фоне применения НФГ у больных 2-ой группы начиная с 1-х сут и в течение последующих 10 дн снизилась активность факторов внешнего механизма образования протромбиназы (уменьшение величины протромбинового индекса [ПТИ]). К 10-м сут, несмотря на противотромботическую профилактику, наблюдалось повышение уровня фибриногена в крови; а также к это-

му сроку усиливались антитромбиновая активность крови (увеличение тромбинового времени) и фибринолиз. Следует отметить, что в послеоперационном периоде на фоне действия гепарина наблюдался количественный рост содержания растворимых фибрин-мономерных комплексов в крови, свидетельствующий о деградации фибриногена и фибрина в процессе их усиленного протеолиза.

Действие Суподексида привело к удлинению активированного частичного тромбопластинового времени (АЧТВ), при этом практически не изменился уровень фибриногена в крови в течение всего наблюдения. Вместе с тем, при использовании суподексида не было выявлено послепроцедурных гемокоагуляционных осложнений; кроме того, не отмечено и геморрагических осложнений в раннем периоде после эндоваскулярного вмешательства. Не отмечено ни одного случая тромбоцитопении.

Обсуждение

Контраст-индуцированная нефропатия является актуальной проблемой в клинической практике, нарастающей параллельно с распространением диагностических и лечебных процедур у больных сахарным диабетом 2 типа с использованием контрастных средств ввиду основного пути их элиминации через почки. КИН увеличивает продолжительность госпитализации, следовательно, и финансовые затраты. Характер и выраженность осложнений в перипротцедурный период определяет высокий риск осложнений при проведении КАГ у больных [1,7,9,14]. В нашем исследовании частота КИН во всей популяции наблюдаемых больных составила 28% (31 из 112), то есть соотносится с данными литературы. Для профилактики возникновения КИН при проведении рентген-контрастных процедур (ТЛБАП и КАГ) в работе было проведено клиническое сравнительное исследование эффективности использования антитромботического препарата суподексида у пациентов с СД 2 типа. При сопоставимом исходном уровне почечной функции КИН значительно чаще развивалась

Таблица 6. Показатели системы гемостаза в группах в динамике (M±m)

Показатель	Группа 1 (n=56)				Группа 2 (n=56)			
	Исходно	1 день	3 день	10 день	Исходно	1 день	3 день	10 день
АЧТВ, с	30±0,6	33±1,1	34±1*	34±0,5*	31±0,5	31±1,0	30±0,6	30±0,5
ПТИ, %	98±1,4	89±1,5*	88±1*	90,2±1*	103±1,3	101±1,7	99±1,03	100±1,1
Фибриноген, г/л	4±0,2	4,02±0,2	4,2±0,2	4,4±0,1	4±0,2	4,2±0,3	3,8±0,2	4±0,1
РФМК, г/л×10 ²	7±0,5	13±0,9*	14±1,01*	14,4±1*	7±0,4	7,3±0,7	8±0,7	8,8±1
Тромбоциты, ×10 ⁹ /л	255±12,4	236±12	246±16	241±14	247±12	231±10,4	258,2±15	250±13
Резистентность капилляров, абс.ч.	4,5±0,6	9±0,8*	9±0,6*	9±0,3*	5±0,4	5,4±0,4	5,6±0,6	5,2±0,4

*p<0,05 – по сравнению с исходными показателями

в контрольной группе (42 % и 16%, соответственно; $p<0,002$).

Большая социальная значимость сахарного диабета состоит в том, что он приводит к ранней инвалидизации и летальности в связи с поздними сосудистыми осложнениями диабета, в числе которых диабетическая нефропатия. Наиболее ранним маркером патологии почек является микроальбуминурия. Проведенные исследования показали, что лечение суподексидом оказывает существенное положительное влияние на состояние клубочкового фильтра у больных с диабетической нефропатией при сахарном диабете 1 и 2 типа, которое проявляется достоверным снижением микроальбуминурии. Применение суподексида позволяет достоверно снизить уровень экскреции альбумина у пациентов с микро- и макроальбуминурией. В нашем исследовании назначение суподексида больным СД 2 типа привело к существенному снижению альбуминурии (77%) с длительным сохранением протекторного эффекта после отмены препарата. Антипротеинурический эффект наступал в более ранние сроки, был более выраженным и стойким у больных с микроальбуминурией.

Лечение суподексидом положительно влияет на липидный обмен у больных СД 2 типа, что проявляется в достоверном снижении уровня холестерина и триглицеридов. Подобное действие препарата вызывает особый интерес в связи с нефротоксическим действием гиперлипидемии на ткань почек. Высокие концентрации ХС в крови приводят к повреждению эндотелиальных клеток, отложению липидов в мезангии и в конечном итоге — к гломерулосклерозу. Н. Mulee с соавт. высказали предположение, что гиперхолестеринемия (ГХС) является важным фактором риска, определяющим развитие и прогрессирование диабетической нефропатии [8,13]. Повреждающее действие дислипидемии, возможно, обусловлено увеличением проницаемости вследствие связывания липидов гликозаминогликанами базальной мембранны и нейтрализации гломерулярного отрицательного заряда. Обнаруженное нами снижение протеинурии, уменьшение ГХС, создающей риск поражения сосудистых

структур по типу атеросклеротических, может быть расценено позитивно, так как уменьшает прогрессирование заболевания.

Суподексид не оказал влияния на антитромбиновую активность плазмы крови, однако уже с 3-х сут прогрессивно активизировал ее фибринолитическую активность. Суподексид не противостоял росту растворимых фибрин-мономерных комплексов в крови. Таким образом, суподексид оказывает антикоагуляционный эффект, обладает противотромботическим действием, которое реализуется через механизмы давления активности внутреннего и внешнего пути образования протромбиназы. Суподексид активирует фибринолиз, тем самым снижая риск развития различного рода тромботических состояний, проявляя свое профибринолитическое действие. Также проявляет свое антипротеинурическое действие, восстанавливая структуру и функциональную целостность эндотелия, повышая ее антитромбогенность и тромборезистентность [4,11,17,19].

Заключение

Высокий риск развития ИБС и периферической сосудистой патологии у больных СД 2 типа обусловливают необходимость проведения процедур с применением рентген-контрастных средств. Анализ характера и выраженности осложнений в перипроцедурный и отсроченный периоды подтверждает, что рентген-контрастные лечебно-диагностические процедуры у больных СД 2 типа с поражением коронарных артерий не являются абсолютно безопасными.

Высокий риск развития КИН для пациентов с СД 2 типа по сравнению с лицами с СД 2 типа с профилактическим приёмом суподексида был ассоциирован с множественным поражением коронарных сосудов, приемом диуретиков в перипроцедурный период, до-зой контрастного препарата, длительностью госпитализации, проведением серьезных интервенционных вмешательств. Превентивное применение Вессел Дуэ Ф создаёт предпосылки для профилактики почечной дисфункции, оказывая антипротеинурический эффект, корректируя нарушения липидного обмена, свёртывающей системы крови.

Литература

1. Volgina G.V. Contrast-induced nephropathy: pathogenesis, risk factors, prevention strategy. Shkola nefrologa 2006;8(2):176-183. Russian (Волгина Г.В. Контраст-индуцированная нефропатия: патогенез, факторы риска, стратегия профилактики. Школа нефролога 2006;8(2):176-183).
2. Savchenko A.P. Interventional Cardiology. Coronary angiography and stenting: a clinical guide. Moscow: GEOTAR – Media; 2010. Russian (Савченко А.П. Интервенционная кардиология. Коронарная ангиография и стентирование: руководство. М.: ГЭОТАР – Медиа; 2010).
3. Karmazanovskiy G.G. Modern X-ray contrast media and nephropathy: how to reduce the risk of developing kidney failure? Meditsinskaya vizualizatsiya 2007; 1: 135-144. Russian (Кармазановский Г.Г. Современные рентген-контрастные вещества и нефропатия: как снизить риск развития почечной недостаточности? Медицинская визуализация 2007; 1: 135-144).
4. Gaddi A.V., Cicero A.F., Gambaro G. Nephroprotective action of glycosaminoglycans: why the pharmacological properties of sulodexide might be reconsidered. Int J Nephrol Renovasc Dis 2010; 3: 99-105.
5. Goh S.Y., Jasik M., Cooper M.E. Agents in development for the treatment of diabetic nephropathy. Expert Opin Emerg Drugs 2008; 13(3): 447-63.
6. Goldenberg I., Matetzky S. Nephropathy induced by contrast media: pathogenesis, risk factors and preventive strategies. CMAJ 2005; 172(11):1461-1471.
7. Lameire N.H. Contrast-induced nephropathy—prevention and risk reduction. Nephrol Dial Transplant 2006; 21:111-123.
8. Martínez Castelao A. Advances in diabetes mellitus, diabetic nephropathy, metabolic syndrome and cardio-vascular-renal risk. Nefrologia 2008; 28 Suppl 5: 79-84.
9. Mehran R. Contrast-induced nephropathy: Definition, epidemiology and patients risk. Kidney Int 2006; Suppl: 11-15.
10. Nikolsky E. Understanding the consequences of contrast – induced nephropathy. Rev Cardiovasc Med 2003; 4 Suppl 5: 10-18.
11. Ofosu F.A. Pharmacological actions of sulodexide. Semin Thromb Hemost 1998; 24: 127-138.
12. Parfrey P.S. Contrast material-induced renal failure in patients with diabetes mellitus, renal insufficiency, or both. A prospective controlled study. N Engl J Med 1989; 320: 143-149.
13. Ravera M., Re M., Weiss U., Deferrari L. et al. Emerging therapeutic strategies in diabetic nephropathy. J Nephrol 2007; 20 Suppl 12: S23-32.
14. Rihal C.S. Incidence and prognostic importance of acute renal failure after percutaneous coronary intervention. Circulation 2002; 105: 2259-2264.
15. Solomon R. Consensus panel for CIN. How to prevent contrast-induced nephropathy and manage risk patients: practical recommendations. Kidney Int 2006; 100 Suppl: 51-53.
16. Valociková I. Sulodexide and nephrotic syndrome in patients with diabetic nephropathy. Vnitr Lek 2011; 57(5):507-10.
17. Weiss R., Nicestro R., Raz I. The role of sulodexide in the treatment of diabetic nephropathy. Drugs 2007; 67(18): 2681-96.
18. Weisbrod S.D. Radiocontrast-induced acute renal failure. J Intensive Care Med 2005; 20: 63-75.
19. Weiss R., Nicestro R., Raz I. The role of sulodexide in the treatment of diabetic nephropathy. Drugs 2007; 67(18): 2681-96.
20. National guidelines for diagnosis and treatment of hypertension. The Experts Committee of RMSAH and RSSC. Kardiovaskulyarnaya terapiya i profilaktika 2008; 7(6) prilozhenie 2:1-32. Russian (Национальные рекомендации по диагностике и лечению артериальной гипертонии. Комитет экспертов РМО-АГ и ВНОК. Кардиоваскулярная терапия и профилактика 2008; 7(6) приложение 2:1-32).
21. National guidelines for diagnosis and treatment of hypertension. The Experts Committee of RMSAH and RSSC. Kardiovaskulyarnaya terapiya i profilaktika 2008; 7(6) prilozhenie 2:1-32. Russian (Национальные рекомендации по диагностике и лечению стабильной стенокардии. Комитет экспертов ВНОК. Кардиоваскулярная терапия и профилактика 2008; 7(6) приложение 4:1-35).

Поступила 12.07.2011

Принята в печать 11.08.2011

ИСПОЛЬЗОВАНИЕ ПСИХОМЕТРИЧЕСКИХ ВИЗУАЛЬНО-АНАЛОГОВЫХ ШКАЛ В ОЦЕНКЕ СТЕПЕНИ ТЯЖЕСТИ СТАБИЛЬНОЙ СТЕНОКАРДИИ И ЭФФЕКТИВНОСТИ АНТИАНГИНАЛЬНОЙ ТЕРАПИИ

Е.В. Соляник*

Владивостокский государственный медицинский университет. 690090, Владивосток, пр-т Острякова, д. 2

Использование психометрических визуально-аналоговых шкал в оценке степени тяжести стабильной стенокардии и эффективности антиангинальной терапии
Е.В. Соляник*

Владивостокский государственный медицинский университет. 690090, Владивосток, пр-т Острякова, д. 2

Цель. Оценить возможности использования психометрических визуально-аналоговых шкал (ВАШ) в оценке эффективности антиангинальной терапии и степени тяжести стабильной стенокардии.

Материал и методы. Наблюдали 259 пациентов, получавших разные формы органических нитратов в качестве антиангинальной терапии. Больных, использующих пролонгированные формы изосорбida мононитрата (ИСМН), включали в 1-ю группу ($n=130$); пациентов, принимающих ИСМН обычной формы высвобождения или изосорбida динитрат (ИСДН) умеренно пролонгированного действия, включали во 2-ю группу ($n=129$). Проводили анкетирование пациентов с использованием ВАШ «Шкалы состояния пациента» и Сиэтлского опросника качества жизни (КЖ) больных стенокардией (Seattle Angina Questionnaire) в баллах от 1 до 10, где 1 балл – самое плохое самочувствие, которое пациент может себе представить; 10 баллов – самое хорошее самочувствие. Для оценки взаимосвязей параметров, определяемых при использовании стандартного опросника и значения КЖ, оцененного по ВАШ, использовали коэффициент ранговой корреляции Спирмена и критерий Фишера.

Результаты. Через 3 мес интегральный показатель КЖ в 1 группе возрос с 3.5 ± 0.2 до 7.4 ± 0.25 , а во 2-й – с 3.3 ± 0.2 до 6.1 ± 0.22 . В модели линейной регрессии по критерию Фишера выявлена практическая функциональная зависимость значения интегрального показателя КЖ, определенного по ВАШ, и функционального класса (ФК) стенокардии. Значения интегрального показателя КЖ в диапазоне $10.0-7.6$ соответствуют I ФК стенокардии при его значении $7.5-5.3$ – II ФК, от 5.2 до 3.9 – III ФК. Значения интегрального показателя КЖ ниже 3.8 только гипотетически могут соответствовать IV ФК стенокардии.

Заключение. Использование ВАШ является простым и наглядным методом, адекватно отражающим степень тяжести стенокардии и эффективность проводимого лечения.

Ключевые слова: стабильная стенокардия, качество жизни, визуально-аналоговая шкала.

РФК 2011;7(5):591-595

Psychometric visual analogue scale in assessment of the stable angina severity and efficacy of antianginal therapy

E.V. Solyanik*

Vladivostok State Medical University. Prospect Ostryakova 2, Vladivostok, 690090 Russia

Aim. To evaluate possibilities of psychometric visual analog scales (VAS) for assessment of the stable angina severity and efficacy of antianginal therapy.

Material and Methods. Patients ($n=259$), receiving different pharmaceutical forms of organic nitrates as antianginal therapy were included into the study. Patients ($n=130$) treated with retarded form of isosorbide mononitrate were enrolled into the first group. Patients ($n=129$) treated with isosorbide mononitrate in conventional form or isosorbide dinitrate in moderately long-acting form were enrolled into the second group. Questioning with the "Scales of the patient condition" and Seattle Angina Questionnaire was performed in all patients. Spearman's rank correlation coefficient and Fisher test was used to estimate the relationship of parameters determined with standard questionnaire and the quality of life (QL) level, assessed with VAS.

Results. After 3 months the integral QL index increased from 3.5 ± 0.2 to 7.4 ± 0.25 points in the 1st group and from 3.3 ± 0.2 to 6.1 ± 0.22 in the 2nd group. The functional dependence of the integral QL index, determined with VAS, and angina pectoris functional class (FC) was found in the linear regression model for the Fisher test. Integral QL index in the range of $10.0-7.6$ corresponds to angina pectoris FC I, $7.5-5.3$ to FC II, and $5.2-3.9$ to FC III. Integral QL index lower than 3.8 only hypothetically could correspond to angina pectoris FC IV.

Conclusion. The VAS clinical implementation is a simple and demonstrative method that adequately reflects the angina severity and the efficacy of antianginal treatment.

Key words: stable angina, quality of life, visual analogue scale.

Rational Pharmacother. Card. 2011;7(5):591-595

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

Стабильная стенокардия – вариант ишемической болезни сердца, сопряженный с многофакторным влиянием на качество жизни (КЖ). Пациенты не только в той или иной степени испытывают клинические симптомы заболевания, но и вынуждены постоянно принимать комплексную терапию. Это не может не оказывать влияния на разные стороны эмоционального, интеллектуального и социального благополучия больных. Сохраняющаяся ишемия и боли в области сердца не только снижают КЖ пациентов, но и являются предикторами неблагоприятных исходов [1]. В исследовании COURAGE продемонстрировано, что «агрессивная» медикаментозная терапия практически по всем исследуемым параметрам, включая риск развития сердечно-сосудистых катастроф и сердечно-сосу-

дистую смерть, эффективней интервенционных вмешательств [2,3]. При этом стоит учитывать, что добиться таких результатов можно лишь хорошо сбалансированной терапией. Это, в свою очередь, сопряжено не только с трудностями подбора соответствующих препаратов, но и с выбором приоритетных критериев оценки эффективности проводимых лечебных мероприятий. В ряду антиангинальных средств, используемых для лечения стабильной стенокардии, органические нитраты заслуженно занимают одно из основных мест. Эти препараты оказывают отчетливое антиишемическое действие, имитируя физиологическое воздействие эндотелиального релаксирующего фактора, за счет чего они способны копировать и предупреждать приступы стенокардии, значительно повышать переносимость физической нагрузки и улучшать КЖ больного [4-8]. Что касается инструментов оценки влияния проводимой терапии, то лишь только показатель КЖ позволяет отслеживать состояние здоровья пациентов на разных эта-

Сведения об авторе:

Соляник Елена Владимировна – к.м.н., доцент кафедры пропедевтики внутренних болезней ВГМУ

пах проводимого медикаментозного вмешательства и оценить влияние хронических патологических состояний, в частности стабильной стенокардии, независимо от продолжительности заболевания. КЖ – это мера эффективности терапии, определяемая в результате клинических и обзорных исследований с помощью стандартных опросных листов, адресованных пациенту и состоящему из небольшого количества вопросов [9]. Альтернативой использованию стандартных специализированных опросников являются методы прямых оценок, к числу которых относятся визуально-аналоговые шкалы (ВАШ), которые на сегодняшний день применяются значительно чаще других в силу своей простоты для пациента и наглядности для исследователя [10]. Исследования КЖ больных на фоне антиангинальной терапии немногочисленны. До настоящего времени лишь исследование IQOLAN является единственным международным многоцентровым исследованием, подтверждающим преимущество назначения пролонгированной формы изосорбida мононитрата (ИСМН) [11]. Тем не менее, накопленные в настоящее время данные свидетельствуют о том, что КЖ – самостоятельный показатель состояния больного, а его динамика в ходе лечения может иметь не меньшее, а иногда и большее значение, чем обычно оцениваемые клинические параметры [10]. Внимание к этому показателю постоянно растет, в связи с этим представляет практический интерес комплексная оценка КЖ пациентов со стабильной стенокардией при применении органических нитратов с различной формой высвобождения и определение взаимосвязи параметров КЖ со степенью тяжести заболевания.

По мнению многих авторов, исследование КЖ должно входить в стандартный арсенал методов оценки результатов лечения при различных заболеваниях. Такой подход позволяет определить восприятие больным своего здоровья, его точку зрения на свои функциональные возможности, мнение о степени своего общего благополучия [12,13].

Цель работы – оценить возможности использования психометрических визуально-аналоговых шкал в оценке эффективности антиангинальной терапии и степени тяжести стабильной стенокардии.

Материал и методы

В исследование вошли пациенты, последовательно поступавшие в кардиологическое отделение ФГУ «ДВОМЦ ФМБА России» в период с 10.2004 по 08.2005 г., давшие согласие на участие в исследовании. Исследование одобрено независимым междисциплинарным комитетом по Этической экспертизе ГОУ ВПО «Владивостокский государственный медицинский университет Минздравсоцразвития».

Критерии включения: стабильная стенокардия напряжения II-IV функционального класса (ФК), терапия пероральными нитратами обычной или пролонгированной форм высвобождения в качестве замены кратковременных нитратов не более 1 мес до включения в исследование при сохранении стабильного течения стенокардии.

Все пациенты были госпитализированы в плановом порядке для профилактического лечения, поскольку составляли прикрепленный контингент или поступали в стационар с другими заболеваниями, не входящими в критерии исключения, но у них был установлен диагноз стабильной стенокардии соответствующего ФК.

Критерии невключения в исследование: нестабильная стенокардия, тяжелые сопутствующие заболевания, которые могут оказывать влияние на КЖ больного, длительная предшествующая терапия нитратами.

В исследовании приняли участие 259 пациентов (153 мужчины и 106 женщин). Больные, использующие пролонгированные формы ИСМН, составили 1-ю группу (n=130); пациенты, принимающие ИСМН обычной формы высвобождения или изосорбida динитрат (ИСДН) умеренно пролонгированного действия, составили 2-ю группу (n=129) наблюдения. Кроме того, 74,7% пациентов принимали ингибиторы АПФ, 30,3% – бета-адреноблокаторы, 20,2% – статины, 13,7% – антиагреганты.

Для оценки КЖ больных применен метод анкетирования с использованием Сиэттлского опросника КЖ больных стенокардией (Seattle Angina Questionnaire) и «Шкалы состояния пациента» (рис. 1). Всем исследуемым предлагалось ответить на ряд вопросов, объединенных впоследствии в несколько основных направлений: «Активность», «Повседневная жизнь», «Самооценка», «Психологический дискомфорт». Дизайн исследования состоял в определении параметров КЖ при ответах на развернутые опросники и самочувствия пациента по визуально-аналоговой шкале исходно и по окончании пребывания в стационаре, через 1 и 3



Рисунок 1. Визуальная Аналоговая Шкала состояния пациента

Таблица 1. Основные характеристики и факторы риска пациентов, включенных в исследование по группам

Показатели	1 группа (n=130)	2 группа (n=129)
Возраст, годы	62,9±7,5	62,1±8,1
Мужчины/женщины, п	76/54	77/52
Длительность ИБС, годы	7,4±2,9	7,2±2,8
XCH (по NYHA) I ФК, п (%)	28(21,5)	30(23,3)
XCH (по NYHA) II ФК, п (%)	54(41,5)	56(43,4)
XCH (по NYHA) III ФК, п (%)	48(37)	43(33,3)
Стабильная стенокардия II ФК, п (%)	33(25,4)	38(29,4)
Стабильная стенокардия III ФК, п (%)	49(37,7)	46(35,6)
Стабильная стенокардия IV ФК, п (%)	48(36,9)	45(34,9)
Инфаркт миокарда в анамнезе, п (%)	50(38,4)	53(41,1)
Артериальная гипертония, п (%)	86(66,1)	84(65,1)
Дислипидемия, п (%)	63(48,5)	61(47,3)
Сахарный диабет, п (%)	17(13,1)	16(12,4)
Избыточная масса тела (ИМТ>25 кг/м ²), п (%)	95(73,1)	96(74,4)
Курение, п (%)	24(18,5)	23(17,8)
Данные представлены в виде M±SD, п (%)		

мес после стационарного лечения. Оценка КЖ проводилась в баллах от 1 до 10, где 1 балл – самое плохое состояние и самочувствие, обусловленное симптомами заболевания, которое пациент может себе представить; 10 баллов – самое хорошее состояние и самочувствие пациента. Использовалась стандартная процедура ответов на вопросы без какого-либо участия посторонних лиц и медперсонала. Данные о больном документировал врач. Пациенты вели дневник с указанием количества приступов стенокардии и потребности

в короткодействующих нитратах для объективизации динамики ФК стенокардии. В последующем с помощью инструментов биоаналитической статистики были определены взаимосвязи параметров КЖ, определенных этими методами с использованием коэффициента ранговой корреляции Спирмена и модели линейной регрессии по критерию Фишера. Статистический анализ проводился с помощью программы Statistica 6.0 (Statsoft Inc). Данные представлены в виде M±SD, п (%).

Результаты

Среди включенных в исследование пациентов были 153 (59,1%) мужчины и 106 (40,9%) женщин; средний возраст больных составил 62,6±3,4 г. Из общего числа анкетированных больных работающие составили 18,4%, пенсионеры – 52,6%, инвалиды – 29%. Факторы риска сердечно-сосудистых заболеваний (ФР ССЗ) имели все больные; довольно часто наблюдалось сочетание нескольких ФР (78,6%).

В течение 3 мес никто из больных не выбыл из исследования.

Сформированные группы больных были сопоставимы по основным демографическим и клиническим характеристикам (табл. 1).

Динамика клинических показателей на фоне проводимой терапии показана в табл. 2.

Исходно у пациентов обеих групп интегральный показатель КЖ был примерно одинаковым и составил в 1 и 2 группах 3,5±0,2 и 3,3±0,2, соответственно, то есть был достаточно низким вне зависимости от ФК стенокардии. К концу стационарного лечения этот показатель вырос в 1,8 раза у пациентов обеих групп. Однако распределение обследованных по ФК стенокардии различалось: так, в I ФК перешло 25,4% из 1-й и лишь 12,4% из 2-й группы. В то же время, клинические симп-

Таблица 2. Динамика показателей клинического состояния пациентов со стабильной стенокардией

Показатель	Исходно		Через 1 мес от начала терапии		Через 3 мес от начала терапии	
	1 группа (n=130)	2 группа (n=129)	1 группа (n=128)	2 группа (n=126)	1 группа (n=128)	2 группа (n=124)
Количество приступов стенокардии, п (%)						
Несколько раз в день	83(63,8)	78(60,5)	20(15,6)	32(25,4)	10(7,8)	27(21,7)
Ежедневно	18(13,8)	17(13,2)	37(28,9)	16(12,7)	27(21,1)	31(25,0)
Несколько раз в неделю	14(10,8)	15(11,6)	16(12,5)	24(19,0)	41(32,0)	20(16,1)
Еженедельно	15(11,5)	19(14,7)	31(24,2)	32(25,4)	16(12,5)	24(19,3)
Не ощущаю	-	-	24(18,7)	22(17,4)	34(26,5)	22(17,7)
Средняя продолжительность приступов, мин	6,5±1,7	5,8±1,9	4,3±1,2*	4,7±1,04*	3,5±1,03*	4,5±0,9*
Средняя длительность пути без приступа, м	291,9±40,4	313,5±45,3	476,5±45,3*	445,3±45,3*	521,4±41,9*	427,3±35,7*
Интегральный показатель КЖ по визуально-аналоговой шкале, баллы	3,5±0,09	3,3±0,08	6,5±0,07*	6,0±0,06*	7,4±0,06*	6,1±0,06*

* - p<0,001 по сравнению с исходными значениями

Таблица 3. Коэффициенты ранговой корреляции Спирмена некоторых параметров опросника качества жизни с интегральным показателем качества жизни, определенным по ВАШ

Показатели	До лечения		Через 1 мес		Через 3 мес	
	1 группа (n=130)	2 группа (n=129)	1 группа (n=128)	2 группа (n=126)	1 группа (n=128)	2 группа (n=126)
Активность	0,94**	0,94**	0,46	0,57	0,76*	0,79*
Оценка повседневной жизни	0,91**	0,89**	0,67*	0,67*	0,57	0,71*
Самооценка	0,76*	0,97**	0,86**	0,33	0,67*	0,46
Психологический дискомфорт	0,99**	0,99**	0,26	0,62*	0,99**	0,67*
Среднее значение	0,88±0,15	0,94±0,05	0,56±1,7	0,54±1,4	0,74±0,09	0,66±1,01

*p<0,05; ** p<0,001 в сравнении с исходными значениями

томы, соответствующие IV ФК, сохранились у 8,5% пациентов 1-й и у 17,8% 2-й группы. Через три мес интегральный показатель КЖ в 1 группе возрос до $7,4\pm0,25$, а во 2-й составил $6,1\pm0,22$. Следует отметить, что во 2-й группе показатель КЖ у пациентов I и II ФК стенокардии был практически одинаковым – $8,5\pm0,3$ и $8,4\pm0,3$, соответственно.

Для установления валидности отдельных параметров КЖ в рамках аналитической биостатистики была проведена оценка тесноты их связи с показателем, определенным по ВАШ с помощью количественно выраженного непараметрического критерия Спирмена (табл. 3).

Наиболее значительные и достоверные корреляционные связи определены при сравнении исходных параметров КЖ и интегрального показателя в 1 и 2 группах. На втором этапе наблюдения через 1 мес терапии в обеих группах установлена умеренная связь изучаемых параметров. По параметрам психологического дискомфорта в 1 группе и самооценки во 2 не установлено корреляции с интегральным показателем КЖ. К концу наблюдения степень параллелизма этих параметров вновь возросла до значимой и высокой как в 1-й, так и во 2-й группе. Средние значения коэффициента Спирмена на конечном этапе демонстрировали высокую и умеренную тесноту взаимосвязи в обеих группах. В ходе проводимого исследования было сделано предположение, что интегральный показатель КЖ может служить независимым диагностическим критерием ФК стенокардии. В анализ были включены данные, полученные в 1 группе, поскольку использование наиболее прогрессивных по фармакокинетическим параметрам органических нитратов в большей степени отражает современные тенденции антиангинальной терапии. Для проверки однородности двух независимых выборок, одна из которых представлена показателем КЖ, определенным по визуально-аналоговой шкале, другая ФК стенокардии, и целесообразности их включения в регрессионную модель определили критерий Фишера, использовав его с учетом того, что размеры выборок достаточно малы. На первом этапе

для значений линейных регрессионных моделей определили коэффициент корреляции.

В табл. 4 представлены два ряда признаков соответствия интегрального показателя КЖ и трех ФК стенокардии в первом с учетом III ФК, во втором IV ФК с целью выявления значимости разных вариантов изучаемых показателей. Для первого ряда парных признаков коэффициент ранговой корреляции составил -0,99, для второго ряда -0,95, продемонстрировав в обоих случаях практическую функциональную зависимость.

На втором этапе при проведении регрессионного анализа для первого ряда парных признаков определена зависимость ФК и интегрального показателя КЖ: $\text{ФК}=4,89-0,52 \times \text{КЖ}$, что означает полную взаимосвязь, поскольку коэффициент корреляции близок к единице. Кроме того, данные адекватны, так как и коэффициент критерия Фишера составляет 0,99, то есть также близок к единице. При анализе значений, составляющих второй ряд признаков, зависимость интегрального показателя КЖ и ФК стенокардии составила $\text{ФК}=6,56-0,76 \times \text{КЖ}$. При этом, несмотря на тесную корреляционную взаимосвязь, данные неадекватны, так как коэффициент критерия Фишера не близок к единице (0,64). При анализе категориальных рядов с использованием критерия Фишера выявлено, что значения интегрального показателя КЖ в диапазоне 10,0-7,6 соответствуют I ФК стенокардии при его значении 7,5-5,3 – II ФК, от 5,2 до 3,9 – III ФК. Значения интегрального показателя КЖ ниже 3,8 только гипотетически могут соответствовать IV ФК стенокардии, поскольку адекватность этих данных не подтверждена, что, в свою

Таблица 4. Признаки соответствия интегрального показателя качества жизни и функционального класса стенокардии

Интегральный показатель КЖ	ФК стенокардии	Интегральный показатель КЖ	ФК стенокардии
5,3	II	5,3	II
7,6	I	7,6	I
3,8	III	3,8	IV

очередь обусловлено малой статистической мощностью группы пациентов с IV ФК. Такое распределение вполне обоснованно с учетом того, что проводился анализ значений, полученных на конечном этапе исследования через 3 мес антиангиальной терапии, направленной именно на снижение ФК стенокардии. Если бы в этом случае пациентов с высоким ФК было бы больше, то такую терапию нельзя было бы считать эффективной.

Обсуждение

Неадекватная антиангиальная терапия может быть самостоятельным фактором, снижающим КЖ. Комплексная оценка параметров и интегрального показателя КЖ при оценке эффективности разных программ лечения более точно отражает динамику клинических симптомов стабильной стенокардии. Обнаруживается сильная значимая корреляция практически всех исследуемых показателей, при этом существенных различий не установлено и при сравнении обеих групп наблюдения. Слабая теснота взаимосвязи по некоторым позициям на определенных этапах исследования обусловлена, по-видимому, завышенными ожиданиями пациентов по поводу эффективности проводимого лечения. При этом наиболее объективная оценка

дается при ответе на частные вопросы развернутой анкеты, а при определении интегрального показателя КЖ по ВАШ в ряде случаев необоснованно завышается его значение. Тем не менее, тесная взаимосвязь параметров КЖ, оцененных по специализированному опроснику, и интегрального показателя, определенного по ВАШ, позволяет считать последний достаточно точным инструментом отслеживания тяжести заболевания и эффективности проводимой терапии. Кроме того, численные значения ВАШ в определенных диапазонах адекватно отражают ФК стенокардии, следовательно, могут быть использованы в качестве дополнительного диагностического критерия оценки степени тяжести заболевания.

Заключение

Использование ВАШ является простым и наглядным методом, адекватно отражающим степень тяжести стабильной стенокардии и эффективность проводимого лечения. Определение параметров КЖ на разных этапах терапии позволяет оптимизировать лечение пациентов с ИБС, оценивать течение и тяжесть стенокардии на качественно новом уровне.

Литература

1. Simonenko V.B., Steklov V.I. A study of quality of life of cardiological patients. *Klin Med (Mosk)* 2007;85(3):11-5. Russian (Симоненко В.Б., Стеклов В.И. Исследование качества жизни у кардиологических больных. Клиническая медицина 2007; 3: 11-15).
2. Boden W.E., O'ourke R.A., Teo K.K. et al. COURAGE Trial Co-Principal Investigators and Study Coordinators The evolving pattern of symptomatic coronary artery disease in the United States and Canada: baseline characteristics of the Clinical Outcomes Utilizing Revascularizathion and Aggressive DruG Evaluathion (COURAGE). *Am J Cardiol* 2007; 99 (2): 208-12.
3. Boden W.E., O'ourke R.A., Teo K.K. et al. COURAGE Trial Research Group. Optimal medical therapy with or without PCI for stable coronary disease. *N Engl Med* 2007; 356: 1503-16.
4. Popov K.V., Kuimov A.D. Quality of life of patients with ischemic heart disease taking isosorbide-5-mononitrate in an outpatient setting. *Kardiologija* 2003;43(7):53-4. Russian (Попов К.В., Куимов А.Д. Оценка качества жизни пациентов с ишемической болезнью сердца на фоне приема изосорбида-5-мононитрата в поликлинических условиях. Кардиология 2003; 7: 53-54).
5. Semenova Iu.E., Alimova E.V., Dmitrieva A. et al. Optimizing use of antianginal drugs: a randomized comparative study of isosorbide-5-mononitrate extended action in comparison with isosorbide dinitrate in patients with coronary heart disease with stable angina. *Kardiovaskulyarnaya terapiya i profilaktika* 2005; 4: 41-45. Russian (Семенова Ю.Э., Алимова Е.В., Дмитриева Н.А. и др. Оптимизация назначения антиангиальных препаратов: рандомизированное сравнительное изучение изосорбида-5-мононитрата продленного действия в сравнении с изосорбидом динитратом у больных ишемической болезнью сердца со стабильной стенокардией напряжения. Кардиоваскулярная терапия и профилактика 2005; 4: 41-45).
6. Martsevich S.Iu., Semenova Iu.E., Alimova E.V. et al. Selection of therapy with nitrates in patients with stable effort angina: results of comparative study of common isosorbide dinitrate and long acting preparation of isosorbide-5-mononitrate. *Kardiologija* 2005;45(11):42-5. Russian (Марцевич С.Ю., Семенова Ю.Э., Алимова Е.В. и др. Выбор терапии нитратами у больных со стенокардией напряжения: сравнительное исследование обычных таблеток изосорбида динитрата и препарата изосорбида-5-мононитрата пролонгированного действия. Кардиология 2005; 11: 42-45).
7. Zateyshchikov D.A., Dankovtseva D.N. Place nitrates in modern cardiology. *Kardiovaskulyarnaya terapiya i profilaktika*. 2007; 6: 80-84. Russian (Затейщиков Д.А., Данковцева Д.Н. Место нитратов в современной кардиологии. Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2007; 6: 80-84).
8. Jansen R., Cleophas T.J., Zwinderman A. H. et al. Chronic nitrate therapy in patients with angina and comorbidity. *Am J Ther* 2006; 13(3): 188-91.
9. Kind P., Lafata J.E., Matuszewski K. et al. The use of QALYs in clinical and patient decision – making: issues and prospects. *Value and health* 2009; 12: 27-30.
10. Yagudina R.I., Kulikov A.Yu., Litvinenko M.M. QALY: history, methodology and future methods. *Farmakoekonomika* 2010; 3(1): 11-14. Russian (Ягудина Р.И., Куликов А.Ю., Литвиненко М.М. QALY: история, методология и будущее метода. Фармакоэкономика 2010; 3(1): 11-14).
11. Belenkov Iu.N., Chazova I.E., Ratova L.G. et al. Results of international study of quality of life of patients with stable angina treated with nitrates (IQOLAN). *Kardiologija* 2003;43(9):4-7. Russian (Беленков Ю.Н., Чазова И.Е., Ратова Л.Г. и др. Результаты международного исследования качества жизни пациентов со стабильной стенокардией на фоне терапии нитратами. Кардиология 2003; 9: 4-7).
12. Bullinger A. Translating health study questionnaires and evaluating health: the Quality of life a project approach. *International of Quality of life assessment/ Clin Epidemiol* 1998; 51: 913-23.
13. Karaeva E.V. Quality of life and compliance in patients with coronary heart disease in elderly with metabolic syndrome. *Klinicheskaya gerontologiya* 2006; 7: 56 -58. Russian (Караева Е.В. Качество жизни и комплаенс у больных ишемической болезнью сердца пожилого и старческого возраста с метаболическим синдромом. Клиническая геронтология 2006;7:56 -58).

Поступила 16.06.2011
Принята в печать 11.08.2011

КЛИНИЧЕСКИЙ ОПЫТ

ДИНАМИКА ВЕДЕНИЯ ПАЦИЕНТОВ С ОСТРЫМ КОРОНАРНЫМ СИНДРОМОМ В НЕИНВАЗИВНОМ ПЕРВИЧНОМ СОСУДИСТОМ ЦЕНТРЕ (ПО ДАННЫМ РЕГИСТРОВ РЕКОРД И РЕКОРД-2)

В.М. Провоторов¹, И.И. Шевченко^{2*}, Р.Р. Исламов²

¹ Воронежская государственная медицинская академия имени Н.Н. Бурденко.
394036, Воронеж, ул. Студенческая, 10

² Городская клиническая больница скорой медицинской помощи №10.
394028, Воронеж, ул. Минская, д. 43

Динамика ведения пациентов с острым коронарным синдромом в неинвазивном первичном сосудистом центре (по данным регистров РЕКОРД и РЕКОРД-2)

В.М. Провоторов¹, И.И. Шевченко^{2*}, Р.Р. Исламов²

¹ Воронежская государственная медицинская академия имени Н.Н. Бурденко. 394036, Воронеж, ул. Студенческая, 10

² Городская клиническая больница скорой медицинской помощи №10. 394028, Воронеж, ул. Минская, д. 43

Цель. Оценить изменения в характере госпитальном ведения больных с острым коронарным синдромом (ОКС) на базе неинвазивного первичного сосудистого центра в 2007 и 2009 гг.

Материал и методы. В ноябре 2007 в отделение неотложной кардиологии госпитализированы 188 пациентов с подозрением на ОКС (регистр РЕКОРД), в ноябре 2009 – 180 пациентов (регистр РЕКОРД-2).

Результаты. В 2009 тромболитическая терапия проведена 62 пациентам, в то время как в 2007 г. ни один больной не получил такого лечения ввиду отсутствия тромболитиков. В 2007 только 39,4% пациентов получали нефракционированный гепарин, в 2009 – 50%, 12,5% – эноксапарин и 7,4% – фондапаринукс. В региональный сосудистый центр в 2007 переведены 2,7% пациентов от числа госпитализированных, в 2009 г. – 3,9%.

Заключение. Создание первичного сосудистого центра привело к улучшению ведения пациентов на госпитальном этапе, в большей мере приближая терапию к современным рекомендациям, но госпитальная летальность значимо не изменилась (3,3% и 3,7% в 2009 и в 2007, соответственно).

Ключевые слова: регистр острого коронарного синдрома, первичный сосудистый центр.

РФК 2011;7(5):596-600

Dynamics of acute coronary syndrome patient management in noninvasive primary vascular center (according to RECORD and RECORD-2 registers)

В.М. Провоторов¹, И. Шевченко^{2*}, Р. Исламов²

¹ Voronezh State Medical Academy named after N.N. Burdenko. Studencheskaya ul., Voronezh, 10394036 Russia

² Municipal Emergency Care Hospital №10 Minskaya ul. 43, Voronezh, 394063 Russia

Aim. To study changes in acute coronary syndrome (ACS) patient hospital management in noninvasive primary vascular center in 2007-2009.

Material and methods. 188 (RECORD register data) and 180 (RECORD-2 register data) patients with ACS were admitted to the emergency cardiology department in November 2007 and November 2009, respectively.

Results. Thrombolytic therapy was performed in 62 patients in 2009 whereas in 2007 no one patient received this therapy because of thrombolytic drugs absence. Only 39.4% of patients were treated with unfractionated heparin in 2007. In 2009 50% of patients received unfractionated heparin, 12.5% of patients – enoxaparin and 7.4% - fondaparinux. 2.7% of ACS patients were transferred to the regional vascular center in 2007 and 3.9% - in 2009.

Conclusion. Creation of the primary vascular center led to improvement of ACS patient hospital management, and move it closer to modern guidelines. However hospital lethality did not changed (3.3% and 3.7% in 2009 and 2007, respectively).

Key words: acute coronary syndrome register, primary vascular center.

Rational Pharmacother. Card. 2011;7(5):596-600

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author): qvi63@box.vsi.ru.

Сердечно-сосудистые заболевания по-прежнему занимают лидирующие позиции среди причин заболеваемости и смертности в России [1]. Среди сердечных заболеваний наиболее важное место в этом ряду занимают острый инфаркт миокарда (ОИМ) и прогрессирующая стенокардия [2]. Введение в 90-х гг. термина «острый коронарный синдром» (ОКС) имело, прежде всего, практическую значимость, так как позволило разделить пациентов на две клинические группы: ОКС с подъемом (ОКСПСТ) и без подъема сегмен-

Сведения об авторах:

Провоторов Вячеслав Михайлович – д.м.н., профессор, заведующий кафедрой факультетской терапии ВГМА им. Н.Н. Бурденко

Шевченко Иван Иванович – к.м.н., врач-кардиореаниматолог анестезиолого-реанимационного отделения ГКБСМП №10

Исламов Рашид Рифович – врач-кардиолог кардиологического отделения той же больницы

та ST (ОКСБПСТ), что в свою очередь предполагает дифференцированную терапию уже на догоспитальном этапе с полной преемственностью на госпитальном. Одним из путей решения проблемы высокой летальности пациентов с ОКС является детальный анализ факторов риска, семейного анамнеза, приверженности терапии на догоспитальном этапе, а также адекватности ведения пациентов на госпитальном и постгоспитальном этапах [3,4]. В современных условиях получение подробной информации возможно в результате проведения нерандомизированных когортных исследований – регистров [4,5]. Проведение регистров ОКС широко используется во многих странах, давая очень ценную информацию, охватывающую многие аспекты параметров пациентов с ОКС [6,7]. В настоящее время большое значение придается работе первичных и региональных сосудистых центров, создаваемых во многих регионах РФ [1].

Целью данного исследования стало изучение динамики ведения пациентов с ОКС на базе созданного в рамках реализации проекта «Здоровье» в 2008 г. неинвазивного первичного сосудистого центра.

Материал и методы

В ноябре 2007 г. исследованы данные 188 последовательно включенных пациентов с ОКС, госпитализированных в отделение неотложной кардиологии МУЗ городского округа города Воронеж ГКБСМП №10 (регистр РЕКОРД РОССИЙСКИЙ РЕГИСТР ОСТРЫХ КОРОНАРНЫХ СИНДРОМОВ – проект, организованный Лабораторией клинической кардиологии ФГУ «Научно-исследовательский институт» Росздрава; руководитель – д.м.н., проф. Н.А. Грацианский) [2]. Критерии включения пациентов: симптомы, заставляющие заподозрить ОКС (ангинозная боль 20 и более мин, одышка, синкопальное состояние, остановка кровообращения, впервые возникшая стенокардия, нарастание класса стенокардии). Клиническая картина могла сочетаться с возможными ЭКГ изменениями: элевацией, депрессией сегмента ST, инверсией зубца Т или отсутствием изменений на ЭКГ. В ноябре 2009 г. в рамках регистра РЕКОРД-2 включено 180 пациентов, госпитализированных с ОКС. Сопоставимость протоколов исследования по многим позициям позволила провести подробный сравнительный анализ динамики ведения пациентов с ОКС за 2007 и 2009 гг. Протоколы включали анализ анамнестических данных и факторов риска, оценку приверженности медикаментозной терапии на догоспитальном этапе и госпитальной терапии, клинических и лабораторных данных. Исследования носили наблюдательный характер, поэтому участие в регистре не влияло ни на тактику ведения пациентов, ни на объем оказываемой помощи. Пациенты предупреждались о сути проводимого опроса и их участие в дальнейшем исследовании было только добровольным. Электрокардиографическое исследование осуществлено электрокардиоанализатором Кардис ЭК12К-01 (Альтоника, Россия). Статистический анализ произведен с помощью пакета Statistica 6.0 (Statsoft Inc.), использованы дескриптивные статистики, параметрические и непараметрические критерии для сравнения данных.

Результаты

Сравнительные данные анамнеза приведены в табл. 1. В 2007 г. госпитализированы 90 (47,9%) мужчин (средний возраст $62,4 \pm 1,2$ года) и 98 (52,1%) женщин (средний возраст $67,7 \pm 1,1$ года). Женщины оказались значимо старше (t критерий Стьюдента – 3,15; $p=0,002$). В 2009 г. включены 89 мужчин (средний возраст $63,05 \pm 1,5$ года) и 91 женщина (средний возраст $72,35 \pm 1,16$ года). Различия возраста в группе мужчин и женщин высоко достоверны (t-критерий Стьюдента –

Таблица 1. Клинико-демографическая характеристика пациентов в динамике в ноябре 2007 и 2009 гг.

Параметр	2007 г.	2009 г.	p
Число пациентов, п	188	180	0,55
Возраст, лет	65,09	67,2	0,09
ОИМ, %	30,1	47,9	0,0005
Стенокардия, %	77,6	85,7	0,046
АГ, %	91	92,2	0,68
ХСН, %	30,3	42,7	0,01
СД, %	14,4	20,6	0,12
ОНМК, %	9,6	7,6	0,49
Знают о холестерине, %	29,3	51	0,000...
Курят, %	14,9	12,8	0,56

АГ – артериальная гипертензия; ХСН – хроническая сердечная недостаточность; СД – сахарный диабет; ОНМК – острое нарушение мозгового кровообращения

4,75; $p=0,000...$). Пациенты, госпитализированные в 2009 г., оказались незначимо старше, значимо чаще имеют в анамнезе ОИМ, хроническую сердечную недостаточность (ХСН) и стенокардию в сравнении с пациентами, госпитализированными в 2007 г. Артериальная гипертензия (АГ) встречается у 9 пациентов из 10, но различия в частоте встречаются в 2007 и 2009 гг. недостоверны. Незначимо увеличилось число пациентов с сахарным диабетом (СД), недостоверно меньше – с острым нарушением мозгового кровообращения (ОНМК). Курили на момент исследования в 2009 г. несколько меньше пациентов, чем два года назад. В то же время, значимо большим стало число пациентов, которые знают о своем уровне холестерина. Для сравнения различий во времени от ухудшения до госпитализации использован непараметрический критерий. Время госпитализации в 2009 г. (среднее – 104,9 часа, медиана – 24 часа) стало значимо меньше (U-тест Манна-Уитни – 9427; $p=0,01$) (рис. 1). Значимы различия пациентов при госпитализации по таким параметрам, как частота сердечных сокращений, систолическое и диастолическое артериальное давление (табл. 2). Из биохимических параметров различия высоко значимы только по уровню

Таблица 2. Клиническая характеристика пациентов при госпитализации в 2007 и 2009 гг.

Параметр	2007 г.	2009 г.	U-тест	p
ЧСС, уд/мин	89,9	85,3	9360,5	0,03
САД, мм рт.ст.	147,6	140,4	9531,5	0,04
ДАД, мм рт.ст.	88,6	83,7	8993	0,006
Холестерин, ммоль/л	4,89	5	9583	0,42
Креатинин, мкмоль/л	108,9	99,1	7583	0,0009
Глюкоза, ммоль/л	5,49	5,59	9376	0,31
Гемоглобин, г/л	136,2	138,8	9982	0,27

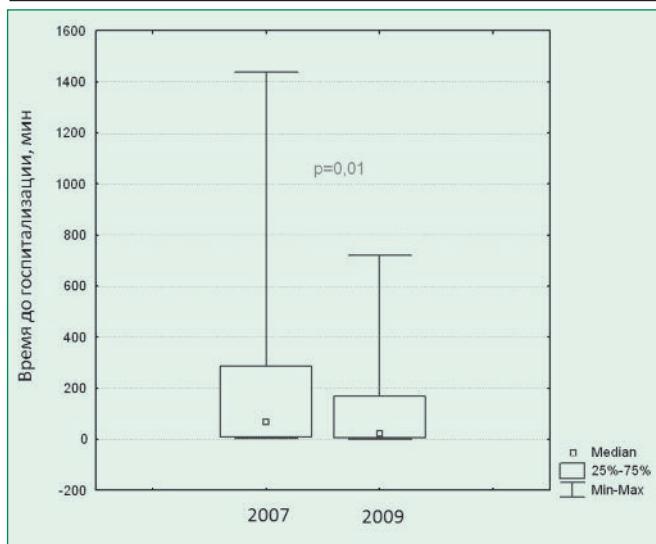


Рис. 1. Время до госпитализации у пациентов с острым коронарным синдромом

креатинина. В отличие от 2007 г. в 2009 г. маркеры повреждения миокарда (МВ фракция креатинфосфокиназы, тропонин I) определялись всем пациентам при госпитализации. ЭКГ изменения при госпитализации разнообразны как в 2007, так и в 2009 гг. Недостоверны различия у пациентов по нарушению проводимости: блокада левой (БЛНПГ) и правой ножки пучка Гиса (БПНПГ) встречались одинаково часто (соответственно, 14,2% и 14,4% БЛНПГ и 4,3% и 4,2% БПНПГ). Элевация сегмента ST отмечалась у 5,9% пациентов в 2007 г., незначимо чаще (7,2%) в 2009 г. Депрессия сегмента ST была выявлена на ЭКГ в 2007 г. у 7,4% пациентов, несколько чаще (8,9%) – в 2009 г. Наибольшее число пациентов имели на ЭКГ изменения зубца Т: в 2007 г – 35%, в 2009 – 39,3%. В целом различия в изменениях на ЭКГ у пациентов в 2007 и 2009 гг. недостоверны ($p=0,32$).

Догоспитальный прием препаратов пациентами в 2007 и 2009 гг. сравнивался по основным группам рекомендованных препаратов (рис. 2). Прием препара-

тов ацетилсалициловой кислоты (ACK) пациентами в 2009 г. стал недостоверно выше (59,4%). Несколько меньше прием бета-адреноблокаторов (БАБ) (40,6%), но различия недостоверны ($p=0,19$). Некоторое снижение числа пациентов, принимающих ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента (ИАПФ) в 2009 г. отчасти можно объяснить возрастшим применением блокаторов рецепторов к ангиотензину (БРА). Однако пока прием БРА явно недостаточен: 0,5% в 2007 г. и 1,1% в 2009 г. Несущественно уменьшился прием нитропрепаратов пациентами с ИБС ($p=0,06$). Следует отметить значительно более частый прием статинов, который вырос с 6,4% до 16,7%, хотя и остается недостаточным. Также в 2009 г. достоверно чаще пациенты стали принимать антагонисты кальция (АК). В 2007 г. тромболитическая терапия (ТЛТ) не проводилась пациентам ввиду отсутствия тромболитиков, а в 2009 г. проведена 62 пациентам. В течение первых двух часов ТЛТ проведена 37,5% пациентов, до 3 часов – еще 37,5%, остальным – от 3 до 6 часов (рис. 3).

Стационарно ACK продолжали получать 96,8% пациентов, что незначимо ($p=0,07$) больше, чем в 2007 г. (рис. 4). Клопидогрел в 2007 г. не получали пациенты ни догоспитально, ни стационарно, а в 2009 г. – 0,5% пациентов получали догоспитально и 2,2% стационарно, что, однако, крайне низко. В 2007 г. использовался только нефракционированный гепарин (НФГ), который получали 39,4% пациентов, а в 2009 г. количество пациентов, получавших НФГ (50%), стало больше ($p=0,04$). Произошли и качественные изменения: в 2009 г. эноксапарин получали 12,5% пациентов, фондапаринукс – 7,4%. Таким образом, 67,8% пациентов получали антикоагулянтную терапию в стационаре. Недостоверно меньше в 2009 г. пациенты получали БАБ ($p=0,12$) и ИАПФ (0,21). Крайне низок уровень приема статинов в стационаре, который несущественно отличался от уровня 2007 г. (5,9%). Стационарный при-

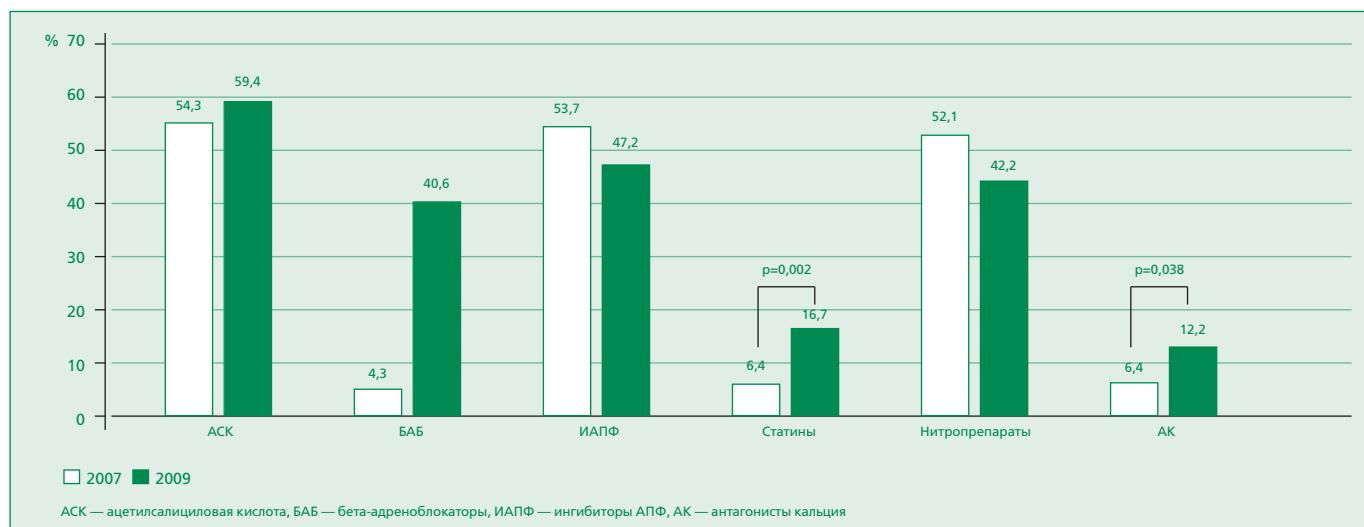


Рис. 2. Догоспитальный прием препаратов пациентами в 2007 и 2009 гг.

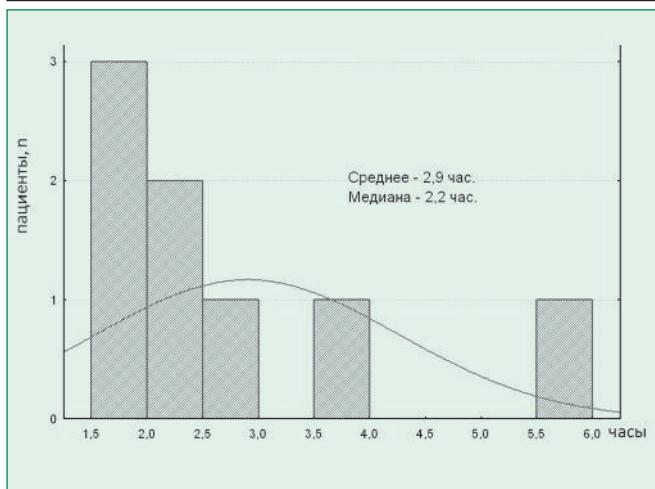


Рис. 3. Время от начала клиники до проведения тромболитической терапии

ем нитропрепаратов стал значимо чаще ($p=0,001$), причем суммарно учитывались и таблетированный, и парентеральный приемы.

Оценка течения ОКС с учетом осложнений по Killip I-IV показала, что в 2007 г. Killip I имели 144 (76,6%) пациента, Killip II – 33 (17,6%) пациента, Killip III – 3,7% и Killip IV – 2,2%, а в 2009 г., соответственно, 139 (77,2%), 29 (16,1%), 3,8% и 2,9% пациентов ($p>0,05$). Госпитальная летальность в 2009 г. составила 3,3% против 3,7% в 2007 г. ($p=0,83$). В региональный сосудистый центр в 2007 г. переведены только 5 (2,7%) пациентов, в 2009 г. – 7 (3,9). Рекомендации при выписке пациентам, выписанным в 2007 и 2009 гг., отражены в табл. 3. Остается высоким процент назначения АСК, значим, хотя недостаточно, прирост назначения клопидогрела. Незначимо меньше процент назначения БАБ, АК и диуретиков. Значимо реже рекомендуются ИАПФ, что отчасти объяснимо значимо более частым, хотя и недостаточным назначением БРА. Значимо чаще рекомендуются нитропрепараты и статины.

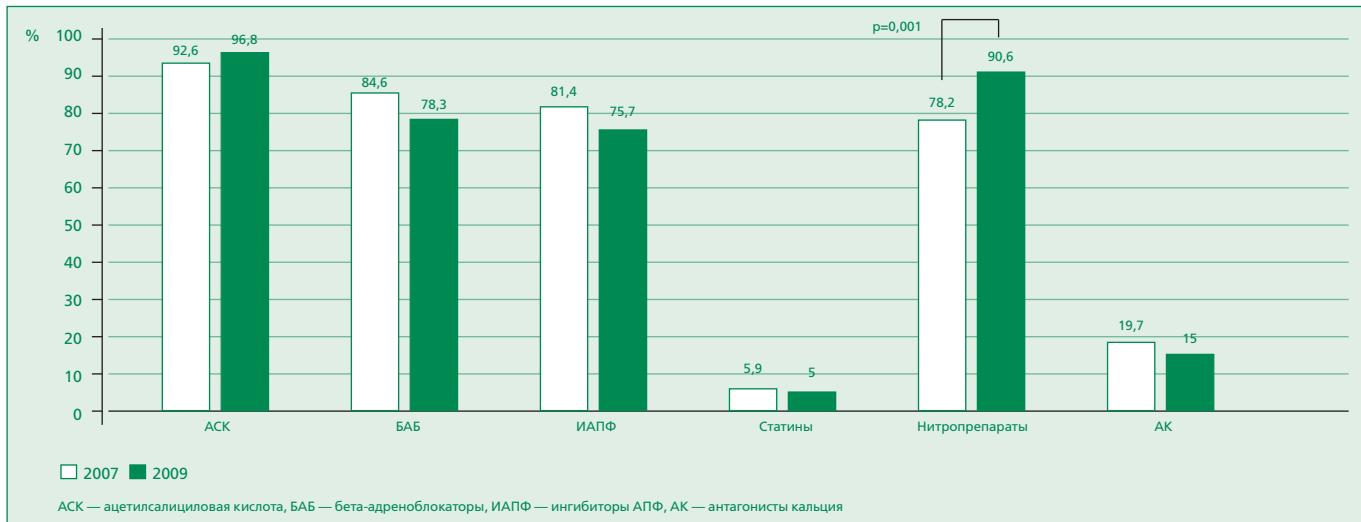


Рис. 4. Госпитальный прием препаратов пациентами с острым коронарным синдромом

Таблица 3. Рекомендации пациентам при выписке из стационара в 2007 и 2009 гг.

Препарат	2007 г.	2009 г.	p
ACK, %	90,6	90,4	0,95
Клопидогрел, %	1,1	5,3	0,02
Варфарин, %	2,8	5,3	0,23
БАБ, %	84,5	78,9	0,17
ИАПФ, %	76,8	66,7	0,03
БРА, %	1,7	7	0,01
Статины, %	22,7	77,2	0,000...
Нитропрепараты, %	59,7	89,5	0,000...
АК, %	22,7	21,1	0,71
Диуретики, %	26,5	22,8	0,41

ACK – ацетилсалициловая кислота, БАБ – бета-адреноблокаторы, ИАПФ – ингибиторы АПФ, БРА – блокаторы рецепторов ангиотензина II, АК – antagonисты кальция

Обсуждение

Сравнительный анализ возрастных особенностей пациентов с ОКС показывает, что женщины были значимо старше и в 2007 и в 2009 гг., при этом соотношение мужчин и женщин, включенных в регистр, примерно 1:1. Эти данные отличаются от данных первого Европейского регистра ОКС (ACS I) [5], где соотношение мужчин и женщин для пациентов с ОКСПСТ составило 71,6% и 28,4%, соответственно, и от данных второго Европейского регистра ОКС (ACS II) [8], в котором соотношение мужчин и женщин составило, соответственно, 74,1% и 25,9%. Анализ анамнестических данных пациентов показывает, что значимо выше в 2009 г. стало число пациентов с перенесенным ОИМ, а также стенокардией напряжения. Процент распространения АГ по нашим данным выше, чем в европейском регистре ACS I (51,6% для ОКСПСТ и 63,5% для ОКСБПСТ) и в европейском исследовании EUROASPIRE [9]. Чис-

ло пациентов с СД за два года несколько увеличилось (до 20,6%), что практически идентично данным европейских регистров ACS-I (21,1%) и ACS II (21,4%) для пациентов с ОКСПСТ и несколько ниже для пациентов с ОКСБПСТ (23,5% – ACS-I и 26,7% – ACS-II). Число пациентов, которые не курили на момент госпитализации, незначимо уменьшилось до 12,8%. Эти данные отличаются от данных европейских регистров (ACS-I – 42,8% и ACS-II – 45,6% у пациентов с ОКСПСТ). Анализ догоспитального приема препаратов пациентами, госпитализированными с подозрением на ОКС в 2009 г., показывает незначимый рост приема АСК (до 59,4%) и незначимое снижение приема БАБ, ИАПФ и нитропрепараторов (40,6%, 47,2% и 42,2%, соответственно), достоверный рост приема статинов (16,7%). Однако эти данные существенно ниже полученных в результате опроса пациентов с ИБС в исследовании EUROASPIRE III [10], выполненном в 2006-2007 гг. в 22 странах Европы, где прием аспирина отметил 91% респондентов, БАБ – 80%, ИАПФ – 71%, АК – 25%, статинов – 78%.

Динамика госпитального приема ряда препаратов пациентами в регистрах РЕКОРД и РЕКОРД-2 оказалась незначимой. Прием АСК 96,8% пациентами сопоставим с данными Федерального регистра ОКС (ФР ОКС) [1] – 95%; БАБ – 78,3% против 87%; ИАПФ – 75,7% против 79%. В то же время, прием статинов (5,6%) меньше, чем по данным ФР ОКС (65%). В 2009 г. значительно чаще назначались антикоагулянты, причем не только НФГ, но и эноксапарин, фондапаринукс. Процент пациентов, получавших госпитально антикоагулянты (67,8%), несколько ниже данных ОКСБПСТ регистра ACS II (72,9%) [8] и значительно меньше ФР ОКС (89%) [1]. ТЛТ проведена в ноябре 2009 г. 8 пациентам из 13 с ОКСПСТ, что составило 61,5%. Причиной непроведе-

ния ТЛТ 4 пациентам является поздняя госпитализация (после 12 ч), 1 пациенту – наличие абсолютных противопоказаний (геморрагический инсульт в анамнезе). Крайне низким является число пациентов, переведенных из первичного сосудистого центра в региональный для осуществления коронарографии и возможных инвазивных вмешательств (2,7% от числа госпитализированных в 2007 г., 3,9% – в 2009 г.).

Заключение

Формирование регистров ОКС позволяет улучшить оценку факторов риска, приверженность пациентов рекомендованной терапии на догоспитальном этапе. Создание первичного сосудистого центра привело к улучшению ведения пациентов на госпитальном этапе, в большей мере приближая терапию к современным рекомендациям, но госпитальная летальность значимо не изменилась, тенденция к снижению отсутствует. Число пациентов, направленных из первичного сосудистого центра в региональный на инвазивные вмешательства, остается очень низким.

Благодарности

Авторы выражают глубокую благодарность руководителю Центра атеросклероза института физико-химической медицины МЗ РФ д.м.н., профессору Николаю Андреевичу Грацианскому и старшему научному сотруднику, к.м.н. Алексею Дмитриевичу Эрлиху за организационные мероприятия по проведению регистров РЕКОРД и РЕКОРД-2. Кроме того, авторы признательны и благодарны врачам-кардиологам МУЗ городского округа город Воронеж ГКБСМП № 10 Владиславу Александровичу Будяку, Екатерине Евгеньевне Красовой, Оксане Андреевне Сергеевой, Анастасии Михайловне Лавриновой за участие в проведении регистров ОКС.

Литература

1. Owejkova E.V., Bojcov S.A., Dovgalevskij P.Ja., et al. Comparative analysis of Russian and foreign registries of acute coronary syndrome. Kardiologicheskiy vestnik 2010; 1: 82-86. Russian (Ощепкова Е.В., Бойцов С.А., Довгалевский П.Я., и др. Сравнительный анализ данных Российского и зарубежных регистров остального коронарного синдрома. Кардиологический вестник 2010; 1: 82-86).
2. Эрлих А.Д., Гратсянский Н.А.; Participants of the RECORD Registry. The RECORD registry. Treatment of patients with acute coronary syndromes in hospitals with and without possibilities to perform invasive coronary procedures. Kardiologija. 2010;50(7):8-14. Russian (Эрлих А.Д., Грацианский Н.А. и участники регистра РЕКОРД/Регистр РЕКОРД. Лечение больных с острыми коронарными синдромами в стационарах, имеющих и не имеющих возможности выполнения инвазивных коронарных процедур. Кардиология 2010;7: 8-14).
3. Dallongeville J., De Bacquer D., Heidrich J. et al.; EUROASPIRE Study Group. Gender differences in the implementation of cardiovascular prevention measures after an acute coronary event. Heart 2010; 96(21):1744-9.
4. De Bacquer D., De Backer G., Ostör E. et al.; EUROASPIRE I Study Group. Predictive value of classical risk factors and their control in coronary patients: a follow-up of the EUROASPIRE I cohort. Eur J Cardiovasc Prev Rehabil 2003; 10(4):289-95.
5. Hasdai D., Behar S., Wallentin L. et al. A prospective survey of the characteristics, treatments and outcomes of patients with acute coronary syndromes in Europe and the Mediterranean basin; the Euro Heart Survey of Acute Coronary Syndromes (Euro Heart Survey ACS). Eur Heart J 2002;23(15):1190-201.
6. Kotseva K., Wood D., De Backer G. et al.; EUROASPIRE Study Group. Cardiovascular prevention guidelines in daily practice: a comparison of EUROASPIRE I, II, and III surveys in eight European countries. Lancet 2009; 373(9667):929-40.
7. Casella G., Cassin M., Chiarella F. et al.; BLITZ-3 Investigators. Epidemiology and patterns of care of patients admitted to Italian Intensive Cardiac Care units: the BLITZ-3 registry. J Cardiovasc Med (Hagerstown) 2010; 11(6):450-61.
8. Mandelzweig L., Battler A., Boyko V. et al.; Euro Heart Survey Investigators. The second Euro Heart Survey on acute coronary syndromes: Characteristics, treatment, and outcome of patients with ACS in Europe and the Mediterranean Basin in 2004. Eur Heart J 2006; 27(19):2285-93.
9. Boersma E., Keil U., De Bacquer D., De Backer G. et al.; EUROASPIRE I and II Study Groups. Blood pressure is insufficiently controlled in European patients with established coronary heart disease. J Hypertens 2003; 21(10):1831-40.
10. Kotseva K., Wood D., De Backer G. et al.; EUROASPIRE Study Group. EUROASPIRE III: a survey on the lifestyle, risk factors and use of cardioprotective drug therapies in coronary patients from 22 European countries. Eur J Cardiovasc Prev Rehabil 2009; 16(2):121-37.

Поступила 06.07.2011
Принята в печать 18.08.2011

НАСЛЕДСТВЕННЫЕ НАРУШЕНИЯ ВНУТРИЖЕЛУДОЧКОВОЙ ПРОВОДИМОСТИ В СЕМЬЕ Г. КРАСНОЯРСКА

А.А. Чернова*, С.Ю. Никулина, С.С. Третьякова, Т.И. Ульянова

Красноярский государственный медицинский университет им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого.
660022, Красноярский край, Красноярск, ул. Партизана Железняка, д. 1

Наследственные нарушения внутрижелудочковой проводимости в семье г. Красноярска

А.А. Чернова*, С.Ю. Никулина, С.С. Третьякова, Т.И. Ульянова

Красноярский государственный медицинский университет им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого. 660022, Красноярский край, Красноярск, ул. Партизана Железняка, д. 1

В настоящей работе прослежена родословная семья г. Красноярска с наследственными нарушениями внутрисердечной проводимости. Диагноз у каждого члена семьи верифицирован с помощью электрокардиографии (ЭКГ), эхокардиографии, велоэргометрии, мониторирования ЭКГ по Холтеру. Наблюдение семьи за 10-летний период выявило семейную агрегацию нарушений внутрисердечной проводимости у внука, племянницы, сына племянницы probanda, т.е. у родственников III степени родства. Выявлены наследственная оiąгченность родственников III степени родства по нарушениям внутрисердечной проводимости, дискордантная патология.

Ключевые слова: нарушения внутрисердечной проводимости, атриовентрикулярная блокада, наследственность, семейная агрегация.

РФК 2011;7(5): 601-604

Hereditary intraventricular conduction disorders in the family from Krasnoyarsk

А.А. Чернова*, С.Ю. Никулина, С.С. Третьякова, Т.И. Ульянова

Krasnoyarsk State Medical University named after Professor V.F. Voyno-Yasenetsky. Partizana Zheleznyaka ul. 1, Krasnoyarsk, 660022 Russia

Pedigree of the family from Krasnoyarsk city with hereditary disorders of intracardiac conduction was studied. The diagnosis of each family member was verified by electrocardiography (ECG), echocardiography, bicycle ergometry, ECG Holter monitoring. The family 10-year follow-up showed familial aggregation of intracardiac conduction disorders in grandson, niece, son of the proband niece, ie, in the III-degree relatives. Family history of III-degree relatives with intracardiac conduction disorders and discordant pathology is identified.

Key words: disorders of intracardiac conduction, atrioventricular block, heredity, family aggregation.

Rational Pharmacother. Card. 2011;7(5):601-604

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

Введение

Блокада ножек пучка Гиса (БНПГ) – замедление или полное прекращение проведения импульса к миокарду желудочков, обусловленное повреждением проводящей системы сердца на уровне ножек пучка Гиса или их разветвлений [1].

БНПГ наблюдается приблизительно у 0,6% людей; у лиц старше 60 лет ее частота составляет 1-2%. У 80% лиц с БНПГ отмечается органическое заболевание сердца. Кроме того, у больных с БНПГ отмечается склонность к развитию артериальной гипертензии, кардиомегалии и сердечной недостаточности [2].

Различают стойкую и переходящую БНПГ. В зависимости от количества вовлеченных ножек пучка различают однопучковую, двухпучковую и трехпучковую блокады [1].

Блокада левой ножки пучка Гиса (БЛНПГ) редко наблюдается как врожденное повреждение неизвестной этиологии, иногда она развивается без каких-либо клинических заболеваний сердца и чаще всего встречается у мужчин. Ее частота, по данным различ-

ных исследований, составляет 1:100–1:10 000. В отсутствие сопутствующего заболевания сердца БЛНПГ может иметь доброкачественное течение без явного влияния на гемодинамику. При объективном исследовании выявляется парадоксальное расщепление второго тона сердца, вызванное увеличением фазы изометрического сокращения левого желудочка вследствие БЛНПГ [2].

Неполная БЛНПГ может быть промежуточным этапом развития полной БЛНПГ и в этом качестве наблюдается у пожилых людей без клинических признаков сопутствующего заболевания сердца. На электрокардиограмме комплексы QRS увеличены до 0,10–0,11 с, а зубцы Q в левосторонних отведениях отсутствуют или значительно снижены. Зубцы T аномально уменьшаются или инвертируются в левосторонних отведениях [2].

Блокада передней ветви левой ножки (БПВЛНПГ) иногда является врожденной, и ее выявление у младенцев часто указывает либо на дефект межпредсердной перегородки типа ostium primum (обычно в сочетании с неполной или полной блокадой правой ножки), либо на атрезию трехстворчатого клапана. Существенного влияния БПВЛНПГ на прогноз не отмечается, вероятность ее прогрессирования до одновременной блокады двух ветвей составляет 7%, а до полной поперечной атриовентрикулярной (АВ) блокады – 3% [2].

Блокада правой ножки пучка Гиса (БПНПГ), частота которой составляет, вероятно, 1:4000, может наблюдаться как врожденный дефект, не связанный с дру-

Сведения об авторах:

Чернова Анна Александровна – к.м.н., ассистент кафедры внутренних болезней №1 КрасГМУ

Никулина Светлана Юрьевна – д.м.н., профессор, зав. той же кафедрой

Третьякова Светлана Сергеевна – студент 5 курса лечебного факультета КрасГМУ

Ульянова Татьяна Владимировна – студент 5 курса лечебного факультета КрасГМУ

гими сердечными аномалиями. У детей и молодых взрослых обычно не влияет на прогноз, если она не сопровождается какими-либо другими заболеваниями сердца, однако изредка она может прогрессировать до полной АВ-блокады. БПНПГ часто приводит к значительному, нофизиологическому расщеплению второго тона сердца. Как показывают гемодинамические исследования, сокращение правого желудочка происходит при этом с опозданием и менее эффективно [2].

Картина неполной блокады правой ножки пучка Гиса (НБПНПГ) может наблюдаться как один из вариантов нормального проведения, особенно у молодых взрослых. Если же ширина комплекса QRS составляет 0,10 с и больше, то НБПНПГ, скорее всего, представляет действительную аномалию проведения, которая может являться врожденной, не связанной с другими дефектами. У больных с НБПНПГ обычно наблюдается терминальный зубец S в некоторых или во всех левосторонних отведениях, а также зубец R' в правых грудных отведениях V₁ и V₂. Длительность комплекса QRS у больных с НБПНПГ иногда находится в нормальных диапазонах, но чаще она составляет 0,10–0,11 с [1,2].

Встречается также сочетание блокады правой ножки и блокады задней ветви левой ножки пучка Гиса (БЗВЛНПГ). У больных с БПНПГ и БЗВЛНПГ высок риск развития полной АВ-блокады, что сопровождается усилением симптомов. При объективном исследовании отмечается обширное расщепление второго сердечного тона, обусловленное БПНПГ [2].

В литературе встречается ряд исследований, посвященных изучению наследственных нарушений внутрижелудочковой проводимости.

Stéphan E. с соавт. в 1997 г. опубликовали результаты исследований наследственных нарушений сердечной проводимости на примере многочисленной ливанской семьи. Было установлено, что замедление проводимости по ножкам пучка Гиса является аутосомно-доминантным генетическим заболеванием, ассоциированным с изменениями в длинном плече 19 хромосомы. При этом ген блокады внутрижелудочковой проводимости обладает неполной пенетрантностью и проявляется в 75% случаев у мужчин и в 53% у женщин [3].

Brink с соавт. в 1977 г сообщили о южноафриканской семье с 261 известным родственником, прослеженной в шести поколениях, имеющей португальские и французские корни, в которой дефекты проводимости наследовались по аутосомно-доминантному типу. Из 55 членов этой семьи в последних 3 поколениях по результатам электрокардиографии нарушения проводимости имелись у 31, у 16 человек – БПНПГ и у 3 – БПВЛНПГ [4].

В 2009 г. Kruse с соавт. типировали ген TRPM4, отвечающий за структурные особенности проводящей си-

стемы сердца, у африканских родственников семьи, о которой сообщали Brink и Torrington, и идентифицировали гетерозиготную миссенс-мутацию в этом гене [5].

В 1956 г. DeForest занимался изучением семьи, в которой БЛНПГ без осложнений встречалась у 4 человек в 2 поколениях [6].

Lorber с соавт. в 1988 г. наблюдали отца и 2 сыновей с электрокардиографическими признаками БЗВЛНПГ и НБПНПГ, которые проявлялись только отклонением электрической оси сердца вправо [7].

В 1971 г. Brans с соавт. обследовали семью, в которой, по результатам электрокардиограммы, у двух родственников была обнаружена блокада правой ножки пучка Гиса без каких-либо клинических проявлений [8].

Van der Merwe P.L. с соавт. в 1988 г. описали семью, обследованную в трех поколениях, члены которой имели сочетание блокад правой и левой ножек пучка Гиса. В первом поколении нарушения присутствовали у двоих членов данной семьи, во втором поколении – у одного, в третьем поколении – у троих родственников [9].

Клинический случай

В качестве примера семейной отягощенности приведем клинический случай одной семьи г. Красноярска с нарушениями проводимости сердца, обследованной в 2000 и 2011 гг.

Все обследуемые подписывали форму информированного согласия на исследование (Протокол заседания Этического комитета КрасГМУ им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого от 09.06.2009 г.). Нами были обследованы все члены семьи, в которой в 2000 г. у одного из родственников была выявлена идиопатическая ПБЛНПГ. Диагноз тщательно выверялся с помощью общепринятых в кардиологии методик и с помощью них и тщательного сбора анамнеза была установлена первичность данного нарушения внутрижелудочковой проводимости. В 2011 г. всем обследуемым родственникам было проведено следующее обследование: электрокардиография (ЭКГ), эхокардиография (ЭХОКГ), велоэргометрия (ВелоЭМ), мониторирование ЭКГ по Холтеру (ХМ).

Пробанд: женщина, 78 лет

В 2000 г. установлен диагноз: ПБЛНПГ. В 2010 г. по данным ЭКГ определялся синусовый ритм с частотой сердечных сокращений (ЧСС) 80 уд/мин, ПБЛНПГ. По данным ЭХОКГ выявлялось незначительное расширение правого желудочка и левого предсердия.

Младшая сестра пробанда, 73 года

В 2000 г. нарушений сердечной проводимости не выявлено. В 2010 г. по данным ЭКГ определялся синусовый ритм с ЧСС 63 уд/мин, косвенные признаки гипертрофии левого желудочка (RV4<RV5), нарушений

проводимости не выявлено. При ЭХОКГ выявлено незначительное расширение левого предсердия. ВелоЭМ проба прекращена на 2 мин при нагрузке 75 Вт по причине чрезмерной мышечной усталости; толерантность к физической нагрузке средняя; максимальное артериальное давление (Ад_{max})=160/70 мм рт.ст. на 2 мин при нагрузке 75 Вт; патологии со стороны сердца не выявлено.

Дочь probанда, 47 лет

В 2000 г. нарушений сердечной проводимости не выявлено. В 2010 г. по данным ЭКГ определялся синусовый ритм с ЧСС 78 уд/мин, нарушений проводимости не выявлено. При ЭХОКГ выявлено незначительное увеличение левого предсердия, утолщение межжелудочковой перегородки. При ВелоЭМ пробе выявлена средняя толерантность к физической нагрузке; субмаксимальная ЧСС (152 уд/мин) достигнута на 5-й мин при нагрузке 100 Вт. Ад_{max}=160/90 мм рт.ст. на 5-й мин при нагрузке 100 Вт; патологии со стороны сердца не выявлено. При суточном мониторировании ЭКГ по Холтеру (ХМ ЭКГ) регистрировались синусовый ритм с ЧСС от 53 до 150 уд/мин, синусовая аритмия, миграция водителя ритма по предсердиям, преходящие нарушения процессов реполяризации по нижней стенке левого желудочка; норма среднесуточного пульса 78 ± 7 уд/мин.

Внук probанда, 23 года

В 2000 г. нарушений сердечной проводимости не выявлено. В 2010 г. по данным ЭКГ определялся синусовый ритм с ЧСС 96 уд/мин, НБПНПГ. При ЭХОКГ патологических изменений в полостях сердца не выявлено. При ВелоЭМ пробе выявлена низкая толерантность к физической нагрузке; Ад_{max}=155/80 мм рт.ст. на 4-й мин при нагрузке 100 Вт. При ХМ ЭКГ регистрировались синусовый ритм с ЧСС от 53 до 148 уд/мин, преходящие нарушения процессов реполяризации по нижней стенке левого желудочка; норма среднесуточного пульса 79 ± 10 уд/мин.

Дочь сестры probанда (племянница), 53 года

В 2000 г. нарушений сердечной проводимости не выявлено. В 2010 г. по данным ЭКГ определялся синусовый правильный ритм с ЧСС 71 уд/мин, НБПНПГ. При ЭХОКГ выявлено незначительное увеличение левого предсердия и правого желудочка. При ВелоЭМ пробе толерантность к физической нагрузке средняя; субмаксимальная ЧСС (145 уд/мин) достигнута на 6-й мин при нагрузке 100 Вт; Ад_{max}=150/90 мм рт.ст. на 6-й мин при нагрузке 100 Вт; патологии со стороны сердца не выявлено. При ХМ ЭКГ регистрировался синусовый ритм с ЧСС от 51 до 150 уд/мин, синусовая аритмия, преходящие нарушения процессов реполяризации по

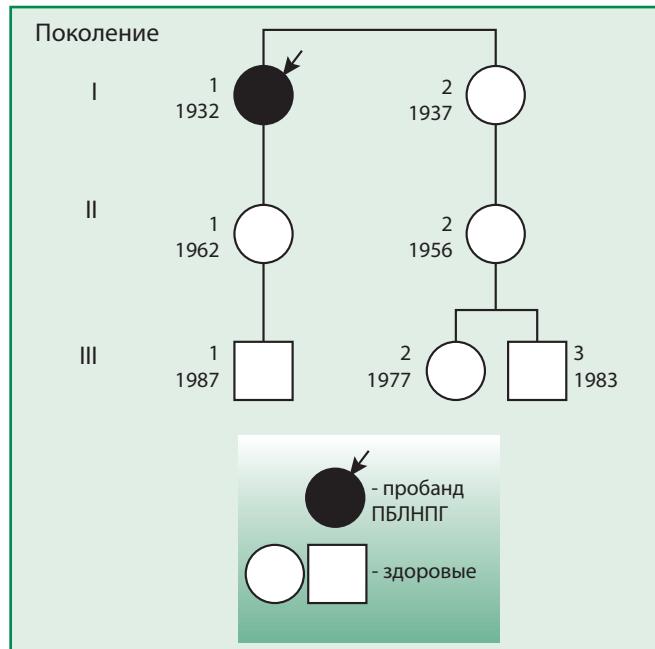


Рисунок 1. Родословная семьи, 2000 г.

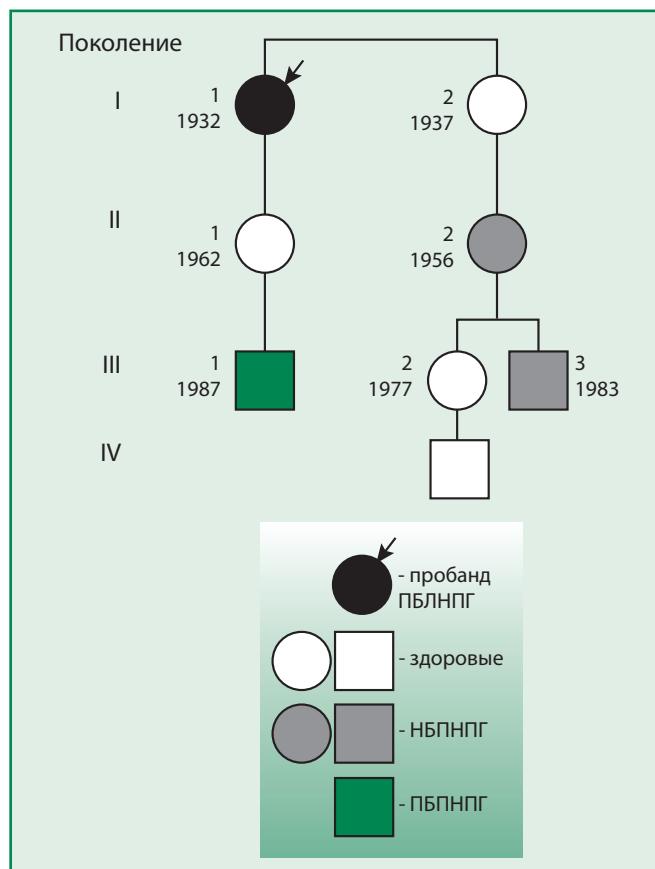


Рисунок 2. Родословная семья, 2010 г.

передней и задней стенке левого желудочка; норма среднесуточного пульса — 76 ± 9 уд/мин.

Сын племянницы probанда, 27 лет

В 2000 г. нарушений сердечной проводимости не выявлено. В 2010 г. по данным ЭКГ — ритм синусовый, пра-

вильный с ЧСС 93 уд/мин, НБПНПГ. При ЭХОКГ патологических изменений в полостях сердца не выявлено. По данным ВелоЭМ пробы толерантность к физической нагрузке ниже средней; субмаксимальная ЧСС (169 уд/мин) достигнута на 8-й мин при нагрузке 150 Вт; АД_{max}=210/100 мм рт.ст. на 8-й мин при нагрузке 150 Вт; гипертензационный синдром. При ХМ ЭКГ зарегистрирован синусовый ритм; максимальная ЧСС – 135 уд/мин, средняя – 84 уд/мин.

Дочь племянницы probанда, 33 года

В 2000 г. нарушений сердечной проводимости не выявлено. В 2010 г. по данным ЭКГ определялся синусовый ритм, правильный с ЧСС 83 уд/мин, нарушений проводимости не выявлено. При ЭХОКГ патологических изменений в полостях сердца не выявлено. По данным ВелоЭМ пробы толерантность к физической нагрузке средняя; субмаксимальная ЧСС (162 уд/мин) достигнута на 5-й мин при нагрузке 125 Вт; АД_{max}=130/70 мм рт.ст. на 5-й мин при нагрузке 125 Вт. Патологии со стороны сердца не выявлено. При ХМ ЭКГ зарегистрирован синусовый ритм с ЧСС от 46 до 129 уд/мин, синусовая аритмия, миграция водителя ритма по предсердиям. Норма среднесуточного пульса – 73±10 уд/мин.

Сын дочери племянницы probанда, 8 лет

В 2000 г. не обследовался. В 2010 г. по данным ЭКГ определялся синусовый ритм, правильный с ЧСС 111 уд/мин, нарушений проводимости не выявлено. При ЭХОКГ патологических изменений в полостях сердца не выявлено. ВелоЭМ пробы не проводилась. При ХМ ЭКГ зарегистрирован синусовый ритм с ЧСС от 52 до 141 уд/мин, синусовая аритмия, миграция водителя ритма по предсердиям, короткий эпизод наджелудочковой тахикардии с ЧСС 97 уд/мин; норма среднесуточного пульса – 76,4±5,9 уд/мин.

Литература

1. Kiyakbaev G.K., Moiseeva V.S. Cardiac arrhythmia. Fundamentals of electrophysiology, diagnosis, treatment, and current recommendations. M.: GEOTAR-Media; 2009. Russian (Киякбаев Г.К., Моисеева В.С. Аритмии сердца. Основы электрофизиологии, диагностика, лечение и современные рекомендации. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2009).
2. Mandel W.J. Cardiac arrhythmias. 3rd ed. Philadelphia: Lippincott Williams and Wilkins; 1995.
3. Stéphan E., de Meeus A., Bouvagnet P. Hereditary bundle branch defect: right bundle branch blocks of different causes have different morphologic characteristics. Am Heart J 1997; 133(2): 249-256.
4. Brink A. J., Torrington M. Progressive familial heart block – two types. S Afr Med J 1977; 52: 53-59.
5. Kruse M., Schulze-Bahr E., Corfield V. et al. Impaired endocytosis of the ion channel TRPM4 is associated with human progressive familial heart block type I. J Clin Invest 2009; 119:2737-2744.
6. De Forest R.E. Four cases of benign left bundle-branch block in the same family. Am Heart J 1956; 51(3):398-404.
7. Lorber A., Maisl E., Naschitz J. Hereditary right axis deviation: electrocardiographic pattern of pseudo left posterior hemiblock and incomplete right bundle branch block. Int J Cardiol 1988; 20: 399-402.
8. Brans N., Caralis G. Familial heart block. Circulation 1971; 44: 378-386.
9. Van der Merwe P.L., Weymar H.W., Torrington M. et al. Progressive familial heart block (type I): a follow-up study after 10 years. S Afr Med J 1988; 73: 275-276.
10. Simonsen E.E., Madsen E.G. Four cases of right-sided bundle-branch block and one case of atrioventricular block in three generations of a family. Br Heart J 1970; 32(4): 501-504.

Обсуждение

Таким образом, в данной семье четко прослеживается наследование БНПГ. К 2011 г. происходит семейное накопление заболевания: появляются новые случаи заболевания в семье – у внука probанда, ее племянницы и сына племянницы, – что может свидетельствовать о наследственной этиологии данного заболевания.

В литературе описана врожденная аномалия, проявляющаяся БПНПГ в сочетании с БПВЛНПГ [2]. Существует семейная форма, сопровождающаяся обмороками, при которой высока вероятность внезапной смерти. Объективное исследование может обнаружить расщепление второго тона сердца. ФКГ, запись пульсации в сонной артерии и ЭКГ показывают позднее начало и медленное развитие фазы изgnания крови из желудочков. Прогноз у бессимптомных больных с БПНПГ и БПВЛНПГ обычно благоприятный. Частота прогрессирования этих видов блокад до АВ-блокады составляет 10% или более у больных, наблюдавшихся в течение различных периодов времени, и 19% – при 5-летнем наблюдении [2].

Также в 1970 г. Simonsen E.E. и Madsen E.G. описали четыре случая ПБПНПГ в трех поколениях одной семьи. Все обследуемые не имели никаких клинических проявлений данной патологии. У одного из обследованных членов семьи (мужчина 33 лет) имелась нормальная ЭКГ в возрасте 7 лет, на основании чего был сделан вывод, что унаследованная блокада ножек пучка Гиса не всегда проявляется в течение первых лет жизни [10].

Заключение

Таким образом, приведенный клинический пример подтверждает различные литературные данные о прогрессировании нарушений сердечной проводимости. Необходимы дальнейшие тщательная диагностика и соответствующая профилактика этой патологии, особенно на индивидуально-семейном уровне.

Поступила 15.06.2011

Принята в печать 07.07.2011

ВЛИЯНИЕ ЭРИТРОПОЭТИНА НА КЛИНИЧЕСКОЕ ТЕЧЕНИЕ ХРОНИЧЕСКОЙ СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ У ПАЦИЕНТОВ С АНЕМИЕЙ: РЕЗУЛЬТАТЫ НЕСРАВНИТЕЛЬНОГО ИССЛЕДОВАНИЯ

В.М. Провоторов¹, С.А. Авдеева^{2*}

¹ Воронежская государственная медицинская академия имени Н.Н. Бурденко.
394036, Воронеж, ул. Студенческая, 10

² Городская поликлиника №4 г. Липецка. 398043, Липецк, ул. Гагарина, 139

Влияние эритропоэтина на клиническое течение хронической сердечной недостаточности у пациентов с анемией: результаты несравнительного исследования

В.М. Провоторов¹, С.А. Авдеева^{2*}

¹ Воронежская государственная медицинская академия имени Н.Н. Бурденко. 394036, Воронеж, ул. Студенческая, 10

² Городская поликлиника №4 г. Липецка. 398043, Липецк, ул. Гагарина, 139

Цель. Изучить клиническую эффективность корректирующей терапии анемии у больных хронической сердечной недостаточностью (ХСН) и ишемической болезнью сердца (ИБС).

Материал и методы. Наблюдали 58 больных (32 женщины, 26 мужчин, в возрасте 47-85 лет) ИБС с ХСН с фракцией выброса левого желудочка (ФВ ЛЖ) <45%. Все пациенты получали базовую терапию ХСН. Больным с выявленной железодефицитной анемией (n=12) проводили 12-недельное лечение эритропоэтином и препаратами железа. До и после лечения проводили клинико-инструментальное обследование. Тolerантность к физической нагрузке оценивали с помощью теста 6-минутной ходьбы.

Результаты. Анемию выявили у 14 (24,8%) пациентов, в том числе у 12 больных - железодефицитную. К концу 12 нед лечения отмечено достоверное увеличение на 36% проходимой дистанции по результатам теста 6-минутной ходьбы, улучшение ФК ХСН по NYHA, увеличение ФВ ЛЖ на 32,5%, повышение уровня гемоглобина на 12,5% (p<0,001), гематокрит на 5,8% (p<0,001), эритроцитов крови на 8% (p<0,001).

Заключение. Коррекция анемии у больных ХСН и ИБС препаратами железа и эритропоэтином на фоне стандартной терапии приводит к достоверному улучшению клинического течения ХСН и ИБС.

Ключевые слова: хроническая сердечная недостаточность, ишемическая болезнь сердца, анемия, эритропоэтин.

РФК 2011;7(5):605-608

Effect of erythropoietin on the clinical course of chronic heart failure in patients with anemia: results of not comparative study

V.M. Provotorov¹, S.A. Avdeeva^{2*}

¹ Voronezh State Medical Academy named after N.N. Burdenko. Studencheskaya ul., Voronezh, 10394036 Russia

² Lipetsk Outpatient Clinic № 4. Gagaryna ul. 139, Lipetsk, 398043 Russia

Aim. To study the clinical efficacy of corrective therapy of anemia in patients with chronic heart failure (CHF) and ischemic heart disease (IHD).

Material and methods. Patients (n=58; 32 female, 26 male; aged 47-85 years) with IHD and CHF with left ventricular ejection fraction (LVEF) <45% were included into the study. They received basic CHF therapy. Patients (n=12) with iron deficiency anemia also received erythropoietin and iron containing drugs during 12 weeks. Clinic and instrumental examination was performed before and after the treatment. Exercise tolerance was evaluated by 6-minute walk test.

Results. The anemia was revealed in 14 (24.8%) patients, including 12 patients with iron deficiency anemia. By the end of 12 week therapy with erythropoietin and iron containing drugs significant increase (+36%) in 6-minute walk distance and LVEF (+32.5%), improvement of CHF NYHA functional class were observed. Besides increase in hemoglobin (+12.5%; p<0.001) and hematocrit (+5.8%; p<0.001) levels, as well as increase in red blood cells number (+8%; p<0.001) were found.

Conclusion. In patients with CHF and IHD correction of anemia with erythropoietin and iron containing drugs additionally to the basic CHF/IHD therapy leads to a significant clinical and functional improvement.

Key words: chronic heart failure, ischemic heart disease, anemia, erythropoietin.

Rational Pharmacother. Card. 2011;7(5):605-608

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

Эпидемиологические и клинические исследования свидетельствуют о важной роли анемии в осложнениях сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ). В последнее десятилетие активно изучаются возможности лечения анемии у больных хронической сердечной недостаточностью (ХСН) [1]. Анемия является самостоятельным предиктором высокого риска неблагоприятных сердечно-сосудистых событий в течение 6 лет у лиц, не страдающих ССЗ, особенно в возрасте 45-64 лет [2,3]. В норме содержание гемоглоби-

Сведения об авторах:

Провоторов Вячеслав Михайлович – д.м.н., профессор, заведующий кафедрой факультетской терапии ВГМА им. Н.Н. Бурденко

Авдеева Светлана Александровна – врач-кардиолог городской поликлиники №4 г. Липецка

на в крови у мужчин составляет 130-160 г/л, у женщин – 120-140 г/л. У больных с ХСН анемия встречается чаще, чем в популяции в целом, и ее распространенность, по данным различных авторов, составляет от 15 до 55% [4,5]. Ряд работ свидетельствуют о том, что среди больных с ХСН и анемией преобладают женщины [2].

Гемодинамические изменения, развивающиеся при анемии, ведут к постепенному развитию гипертрофии миокарда, нарастающей дилатации камер сердца, прежде всего ЛЖ, и формированию относительной недостаточности клапанного аппарата [6]. Кроме того, наличие анемии приводит к стойкой ишемии миокарда, соответственно, ухудшает прогноз больных [4,7].

Лечение больных с сочетанной патологией всегда представляет определенные трудности и в связи с тем,

что попытки активного медикаментозного воздействия на одно заболевание сопряжены с реальной угрозой ят-рогенного обострения сопутствующей патологии. Перспективным лекарственным вмешательством у пациентов с ХСН и анемией представляется подкожное введение рекомбинантного человеческого эритропоэтина и внутривенные инфузии препаратов железа [1,2,8].

В нескольких последних работах, проведенных европейскими учеными, показано положительное влияние лечения эритропоэтином в сочетании с внутривенным введением препаратов железа на течение ХСН (снижение частоты госпитализаций, улучшение ФК ХСН, увеличение ФВ ЛЖ) [9,13].

Цель работы – изучить клиническую эффективность корrigирующей терапии анемии у больных ХСН, осложнившей течение ИБС (стенокардия напряжения II ФК; атеросклеротический кардиосклероз; фибрилляция предсердий).

Материал и методы

Обследованы 58 больных (32 женщины, 26 мужчин) с ХСН IIA/Б стадии, осложнившей течение ИБС (стенокардия напряжения II ФК; атеросклеротический кардиосклероз; фибрилляция предсердий), с фракцией выброса левого желудочка (ФВ ЛЖ) <45% по Simpson.

Все пациенты подписали информированное согласие на участие в исследовании. Протокол исследования был одобрен на заседании локального этического комитета.

Критерии невключения в исследование: ХСН III стадии; онкологические (в т.ч. онкогематологические) заболевания; нарушение мозгового кровообращения в анамнезе; хроническая болезнь почек 5 стадии (K/DOQI, 2006); анемия беременных.

Толерантность к физической нагрузке (ФК) оценивали с помощью теста с 6-минутной ходьбой (6WMT).

Эхокардиографическое исследование проводилось с помощью аппарата Sonoline G50. Массу миокарда левого желудочка (ММЛЖ) рассчитывали по формуле R.Devereux и N. Reichek [12]. Индекс ММЛЖ определялся как соотношение ММЛЖ к площади поверхности тела. До и после лечения вычисляли в динамике ФВ ЛЖ (%) и величину ударного объема (УО ЛЖ).

Всем больным до и после лечения проводилось клиническое исследование крови: оценивались уровень гемоглобина; гематокрит; эритроцитарные индексы – среднее содержание гемоглобина, средний объем клетки; концентрация сывороточного железа; содержание в сыворотке мочевины и креатинина. Данные об уровнях В₁₂, фолиевой кислоты, миелограмме (при необходимости) были получены из предоставленной пациентами медицинской документации.

Пациентам с железодефицитной анемией назначались препарат эпопоэтина альфа (Эпрекс; Сиаг АГ,

Швейцария). Препарат вводили из расчета 50 МЕ/кг массы тела три раза/нед подкожно. При необходимости дозу увеличивали (не чаще чем 1 раз в 4 нед) на 25 МЕ/кг массы тела 3 раза/нед до достижения оптимального содержания гемоглобина. Кроме того, этим пациентам назначали препарат железа (Венофер®; Вифор Интернэшнл Инк., Швейцария), который вводили внутривенно 5 мл Венофер® (100 мг железа) 3 раза/нед.

При статистическом анализе данных строился статистический ряд распределения, проводилась проверка характера распределения выборки и, исходя из условия нормальности распределения эмпирических и теоретических частот, определен доверительный интервал вида $M \pm SD$. Статистическая обработка данных осуществлялась с использованием программы STATISTICA 6.0 (StatSoft Inc).

Результаты

Возраст пациентов, включенных в исследование, составил от 47 до 85 лет (медиана 67 [62-73] лет). Анамнестическая давность ХСН составила $5,07 \pm 0,11$ лет. Среди группы обследованных больных 25 (43,1%) человек имели ХСН II ФК (NYHA), 33 (56,9%) – III ФК. На момент исследования все пациенты получали стандартную терапию ХСН, включающую ингибиторы АПФ, бета-адреноблокаторы, антиагреганты, диуретики, сердечные гликозиды.

Анемия отмечена у 14 (24,8%) пациентов. Значения гемоглобина колебались от 93 до 115 г/л у женщин и от 95 до 125 г/л у мужчин. Характер анемии представлен на рис. 1.

Таким образом, у большинства пациентов (n=12; 85,8%) выявлена железодефицитная анемия.

Оценивая частоту развития анемии, мы выявили следующее: при II ФК у больных ХСН анемия встречалась у 5 из 25 (20%), а при III ФК – у 9 из 33 (27,3%) больных, но эта разница не была статистически значимой ($p=0,113$).

В дальнейшем пациенты с В12- и фолиеводефицитной анемией (n=2) были исключены из исследования в связи с иным ведением таких пациентов.

В целом по группе больных с ХСН выявлена прямая пропорциональная зависимость выраженности степени ХСН от уровня гемоглобина (Hb): II ФК – Hb = $102,4 \pm 3,5$ г/л; III ФК – Hb = $97,5 \pm 3,4$ г/л ($p<0,05$). До лечения толерантность к физической нагрузке (количество метров, пройденное за 6 мин без одышки) в целом по группе больных с анемией была снижена более чем на 45% и в среднем составила 265 (200-340) метров (норма >500 метров), у больных без анемии – 300 (220-352) метров ($p=0,348$).

Исходя из литературных данных [2,13], на фоне стандартной терапии пациентов с ХСН и ИБС мы проводи-

Таблица 1. Динамика изучаемых клинико-инструментальных показателей (n=12)

Параметры	Исходно	Через 12 нед
ФК ХСН, n (%)		
II ФК	4 (33,3)	7 (58,3)***
III ФК	8 (66,7)	5 (41,7)***
6WMT, м	265±24,2	360±32,7***
ФВ ЛЖ, %	37,4±3,6	49,04±4,2*
УО ЛЖ, мл	43,7±5,6	66,3±6,3**

*-p<0,05, **-p<0,01, ***-p<0,001 по сравнению с исходными значениями.
6WMT=тест 6-минутной ходьбы, ФВ ЛЖ=фракция выброса левого желудочка, УО ЛЖ=ударный объем левого желудочка

Таблица 2. Динамика изучаемых лабораторных показателей (n=12)

Показатель	Исходно	Через 12 нед
Гемоглобин, г/л	97,5±5,6	109,7±5,6***
Гематокрит, %	38,7±3,6	40,9±3,6***
Креатинин, мг/дл	1,28±0,02	1,24±0,03
Скорость клубочковой фильтрации, мл/мин	51,4±5,2	53,1±4,2
Общий холестерин, ммоль/л	5,6±1,2	5,7±1,3

*-p<0,05, **-p<0,01, ***-p<0,001 по сравнению с исходными значениями

ли лечение анемии стимуляторами эритропоэза (препараторы эритропоэтина и железа), на фоне чего отмечалось достоверное и сопоставимое увеличение дистанции по результатам 6WMT на 35,8%, улучшение ФК ХСН по NYHA (p<0,001) (табл. 1).

К концу 12-й нед лечения значимо повысился уровень гемоглобина – на 12,5% (p<0,001), гематокрит – на 5,8% (p<0,001), эритроцитов – на 8% (p<0,001). Однако количество тромбоцитов, лейкоцитов, сывороточные уровни холестерина, креатинина, скорость клубочковой фильтрации достоверно не изменились (табл. 2).

Увеличение уровня сывороточного железа и концентрации гемоглобина на фоне лечения, соответственно, сопровождалось ростом толерантности к физической нагрузке, улучшением показателей центральной гемодинамики: ФВ ЛЖ возросла на 32,5% (от 37,4±3,6% до 49,04±4,2%; p<0,05), УО ЛЖ увеличился на 52,1% (от 43,7±5,6 мл до 66,3±6,3 мл; p<0,01). Улучшение показателей насосной деятельности сердца способствовало более эффективному купированию клинических признаков ХСН и переходу пациентов в более благополучный функциональный класс.

Обсуждение

Основные механизмы развития анемии у больных с ХСН следующие [2]:

- гемодиллюция – увеличение объема циркулирующей плазмы (ОЦП);
- дисфункция костного мозга;

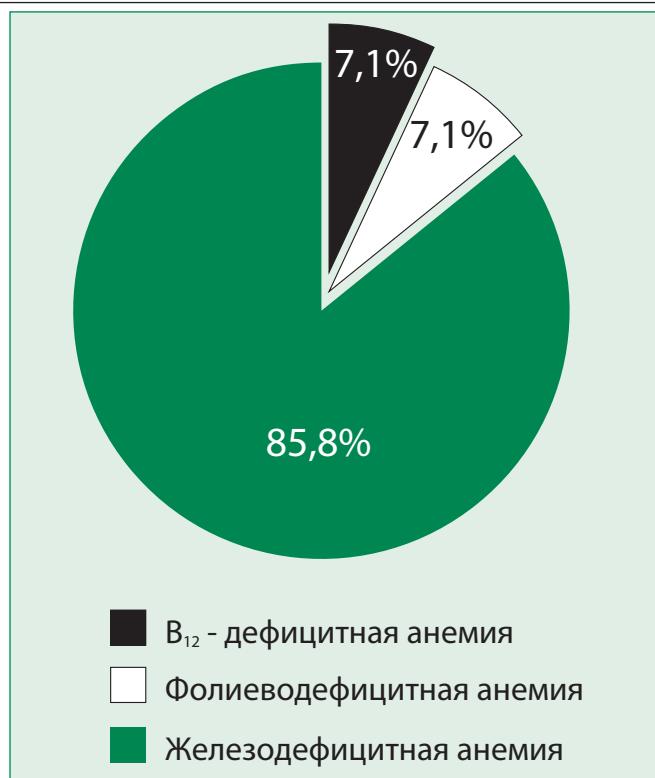


Рис. 1. Причины анемии у пациентов с ХСН (n=14)

- дефицит железа – нарушение всасывания, хроническая кровопотеря (аспирин);
- хронический иммунодефицит – активация фактора некроза опухоли, обуславливающая снижение синтеза и активности эритропоэтина;
- прием ингибиторов АПФ (снижение уровня и активности эритропоэтина в костном мозге);
- почечная недостаточность – снижение выработки эритропоэтина, увеличение его потери с мочой.

По данным С.Н. Терещенко с соавт. [2,5], анемия выявлялась у 27,4% больных ХСН, находившихся в стационарных условиях. По нашим наблюдениям, частота анемии составила 24,8%, что соответствует литературным данным [2,5].

Согласно нашим данным, причиной развития анемии у 85,8% больных был дефицит железа, у 8,2% – дефицит витамина B12, у 6% – дефицит фолиевой кислоты. По нашему мнению, высокая встречаемость железодефицитной анемии среди обследуемой группы больных связана с пожилым возрастом пациентов.

В нашем исследовании, как и в других работах [2,14], отмечалась четкая корреляционная зависимость между уровнем гемоглобина и ФК ХСН. Чем выше был ФК, тем ниже уровень гемоглобина.

Ограничения исследования: из нашего исследования были исключены больные с ХСН III стадии; пациенты с B12 и фолиеводефицитной анемией, т.к. смысла применять у них препараты эритропоэтина нет; онкологические (в т.ч. онкогематологические) заболевания; больные с нарушением мозгового кровообращения;

ния в анамнезе; хронической болезнью почек 5 стадии (K/DOQI, 2006); анемия беременных.

Эритропоэтин может быть главным фактором при коррекции анемии не только из-за редкости возникновения побочных реакций, но также из-за того, что он вызывает образование и высвобождение молодых клеток из костного мозга в кровь.

При проводимых ранее научных исследованиях было установлено, что лечение анемии эритропоэтином приводит не только к улучшению состояния больных, но и к уменьшению гипертрофии ЛЖ, предотвращению дилатации ЛЖ, увеличению ФВ ЛЖ, уменьшению потребности в диуретиках приблизительно на 40% [1,2,13]. Абсолютно доказанной является эффективность внутривенного введения железа в потенцировании действия эритропоэтина, что ведет к повышению переносимости (меньшая частота возникновения артериальной гипертонии) и способствует снижению эффективной дозы препарата [1,2].

В последних работах, проведенных европейскими учеными, показано положительное влияние лечения препаратами эритропоэтина в сочетании с внутривенным введением железа на течение ХСН, что подтверждалось снижением уровней ФНО, мозгового натрийуретического пептида и интерлейкина 6 [1]. При этом наблюдалось увеличение фракции сердечного вы-

броса, снижение потребности в высоких дозах диуретиков, необходимости в повторных госпитализациях, улучшение функции почек [1,13].

Исходя из литературных данных, на фоне стандартной терапии ХСН у больных с ИБС и анемией мы проводили стимуляцию эритропоэза препаратами эритропоэтина и железа. Спустя 12 нед лечения мы получили увеличение дистанции по результатам 6WMT на 36%, улучшение ФК ХСН, повышение уровня гемоглобина на 12,5%, гематокрита на 5,8%, ФВ ЛЖ возросла на 32,5%, УО ЛЖ увеличился на 52,1%. Заметно купировались клинические признаки сердечной недостаточности. Полученные нами результаты сопоставимы с литературными данными [1,2,13].

Заключение

Распространенность анемии, диагностированной по критериям ВОЗ, у пациентов с ХСН II-III ФК (NYHA), осложнившей течение ИБС, составила 24,8%. У большинства пациентов с анемией (85,8%) последняя имела железодефицитный характер. Проведенное нами исследование подтвердило прямую пропорциональную зависимость выраженности степени ХСН от уровня гемоглобина. Коррекция анемии у больных ХСН стимуляторами эритропоэза (препараты железа и эритропоэтина) на фоне стандартной терапии ХСН приводит к достоверному улучшению ФК ХСН.

Литература

1. Silverberg D.S., Wexler D., Sheps D. et al. The effect of correction of mild anemia in severe, resistant congestive heart failure using subcutaneous erythropoietin and intravenous iron. A randomized controlled study. *J Am Coll Cardiol* 2001; 37: 1775 – 1780.
2. Tereshchenko S.N., Atroshchenko E.S., Uskach T.M. et al. Anemia as complication of chronic heart failure: prevalence, treatment, prognosis. *Ter Arkh* 2008;80(9):90-5. Russian (Терещенко С.Н., Атрошенко Е.С., Ускач Т.М. и др. Анемия как осложнение хронической сердечной недостаточности: распространенность, прогноз и лечение. Терапевтический архив 2008;9:90-95).
3. Chernov V.M., ed. *Anemia is a hidden epidemic*. M.: MegaPro; 2004. Russian (Чернов В.М., редактор. Анемия - скрытая эпидемия. М.: МегаПро; 2004).
4. Arutjunov G.P. Anemia in patients with chronic heart failure. *Serdechnaja Nedostatochnost'* 2003; 4 (5):224-228. Russian (Арутюнов Г.П. Анемия у больных хронической сердечной недостаточностью. Сердечная Недостаточность 2003; 4 (5):224-228).
5. Tereshchenko S.N., Dzhainani N.A., Uskach T.M., Kochetov A.G. Anemia and chronic heart failure. *Kardiologija* 2004;44(7):73-6. Russian (Терещенко С.Н., Джайнани Н.А., Ускач Т.М., Кочетов А.Г. Анемия и хроническая сердечная недостаточность. Кардиология 2004;44(7):73-6).
6. Shilov A.M., Mel'nik M.V., Sarycheva A.A. Anemia in heart failure. *Russkij medicinskij zhurnal* 2003; 11(9): 545-548. Russian (Шилов А.М., Мельник М.В., Сарычева А.А. Анемия при сердечной недостаточности. Русский медицинский журнал 2003; 11(9): 545-548).
7. Silverberg D.S., Iaina A., Wexler D. et al. The pathological consequences of anaemia. *Clin Lab Haematology* 2001; 23(1): 1-6.
8. Steinborn W., Doehner W., Anker S.D. Anemia in chronic heart failure – frequency and prognostic impact. *Clin Nephrology* 2003; 60 (Suppl 1): 103-107.
9. Singh A.K. et al. Correction of anemia with epoetin alfa in chronic kidney disease. *N Engl J Med* 2006; 355: 2085-2098.
10. Sarnak MJ, Tighiouart H, Manjunath G, et al. Anemia as a risk factor for cardiovascular disease in the Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) study. *J Am Coll Cardiol* 2002; 40: 27-33.
11. Guyatt G.H. Measurement of health-related quality of life in heart failure. *J Am Coll Cardiol* 1993; 22(4 Suppl A): 185A-191A.
12. Devereux R., Reichek N. Echocardiographic assessment of left ventricular mass in man. *Circulation* 1977; 55: 613-618.
13. Silverberg D.S., Wexler D., Blum M. et al. The use subcutaneous erythropoietin and intravenous iron for the treatment of the anemia of severe, resistant congestive heart failure improves cardiac and renal function, functional cardiac class, and markedly reduces hospitalization. *J Am Coll Cardiol* 2000; 35: 1737 – 1744.
14. Wisnacki N., Aimson P., Lyle M. Is anemia a cause of heart failure in the elderly? *Heart* 2001; 85 suppl I: 4.

Поступила 30.03.2011
Принята в печать 15.07.2011

ДОГОСПИТАЛЬНЫЙ ТРОМБОЛИЗИС В КРАСНОЯРСКЕ: РЕЗУЛЬТАТЫ РЕТРОСПЕКТИВНОГО СРАВНИТЕЛЬНОГО ИССЛЕДОВАНИЯ

С.А. Скрипкин^{1*}, А.В. Лоленко¹, В.В. Радионов², М.В. Манько¹, А.Е. Булак¹

¹ Городская станция скорой медицинской помощи г. Красноярска.
660000, Красноярский край, Красноярск, ул. Партизана Железняка, д.17а

² Городская клиническая больница №20 им. И.С. Берзона г. Красноярска.
660000, Красноярский край, Красноярск, ул. Инструментальная, д.12

Догоспитальный тромболизис в Красноярске: результаты ретроспективного сравнительного исследования

С.А. Скрипкин^{1*}, А.В. Лоленко¹, В.В. Радионов², М.В. Манько¹, А.Е. Булак¹

¹ Городская станция скорой медицинской помощи г. Красноярска. 660000, Красноярский край, Красноярск, ул. Партизана Железняка, д.17а

² Городская клиническая больница №20 им. И.С. Берзона г. Красноярска. 660000, Красноярский край, Красноярск, ул. Инструментальная, д.12

Цель. Сравнить безопасность и эффективность догоспитального тромболизиса препаратом тенектеплаза и госпитального тромболизиса препаратом алтеплаза.

Материал и методы. Проведен ретроспективный сравнительный анализ применения тромболитической терапии на догоспитальном этапе препаратом тенектеплаза (n=15) и госпитальном этапе препаратом алтеплаза (n=60) пациентов с острым коронарным синдромом и острым инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST. Оценивали временные характеристики тромболизиса, его эффективность и безопасность.

Результаты. Среднее время от момента обращения пациента за скорой медицинской помощью до догоспитального тромболизиса составило $51,8 \pm 1,23$ мин, тогда как госпитальный тромболизис проводился в среднем через $106,5 \pm 2,15$ мин ($p < 0,05$). Эффективность госпитального тромболизиса по ЭКГ (регрессия сегмента ST более 50%) наблюдали в 68,3% случаях, при коронарографии – в 83,3% случаях. При догоспитальном тромболизисе эффективность составила 93,3% по ЭКГ и коронарографии.

Заключение. Догоспитальный тромболизис у больных с острым коронарным синдромом проводили на 54,7 мин раньше, чем госпитальный тромболизис, что может улучшить дальнейший прогноз у пациентов.

Ключевые слова: инфаркт миокарда, тромболитическая терапия, алтеплаза, тенектеплаза.

РФК 2011;7(5):609-612

Pre-hospital thrombolysis in Krasnoyarsk: results of a retrospective comparative study

С.А. Скрипкин^{1*}, А.В. Лоленко¹, В.В. Радионов², М.В. Манько¹, А.Е. Булак¹

¹ Krasnoyarsk City Emergency Station. Partizana Zheleznyaka ul. 17a, Krasnoyarsk, 660 000 Russia

² Krasnoyarsk City Clinical Hospital № 20 named after I.S. Berzon. Instrumentalnaya ul. 12, Krasnoyarsk, 660000 Russia

Aim. To compare the safety and efficacy of pre-hospital thrombolysis with tenecteplase and hospital thrombolysis with alteplase.

Material and Methods. Pre-hospital thrombolytic therapy with tenecteplase (n=15) and hospital thrombolysis with alteplase (n=60) in patients with acute coronary syndrome and acute ST-segment elevation myocardial infarction were analyzed in retrospective comparative study. Time characteristics of thrombolysis and its efficacy and safety were assessed.

Results. The mean time from patients emergency medical service call to pre-hospital thrombolysis was 51.8 ± 1.23 min, whereas to hospital thrombolysis 106.5 ± 2.15 min ($p < 0.05$). The effective hospital thrombolysis was observed in 68.3 and 83.3% of patients according to ECG (>50% resolution of ST-segment elevation) and coronary angiography criteria, respectively. The effective pre-hospital thrombolysis was registered in 93.3% of patients as demonstrated with ECG and coronary angiography.

Conclusion. Pre-hospital thrombolysis in patients with acute coronary syndrome was performed by 54.7 min earlier than hospital thrombolysis was. This can improve the patient prognosis.

Key words: myocardial infarction, thrombolytic therapy, alteplase, tenecteplase.

Rational Pharmacother. Card. 2011;7(5):609-612

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author): gssmp@krasmail.ru

Основным фактором, определяющим конечный размер инфаркта миокарда (ИМ), является время до реперфузии миокарда [1, 2]. Расширение зоны некроза при остром инфаркте миокарда (ОИМ) нарастает лавинообразно, в связи с этим основной задачей организационной и лечебной тактики становится достижение ранней, эффективной и стойкой реперфузии окклюзированного сосуда [3, 4]. Применение тромболити-

ческой терапии у таких пациентов в максимально короткие сроки после начала болевого синдрома является важным фактором, влияющим на дальнейший прогноз и инвалидизацию пациентов [4, 5]. Наибольшее количество жизней удается спасти при начале тромболитической терапии в пределах 1 ч от возникновения симптомов ИМ, что делает особенно актуальным проведение тромболизиса на догоспитальном этапе [2, 6, 7]. Характеристика идеального тромболитического препарата и его выбор практическим доктором определяется высокой частотой реперфузий, низкой вероятностью реокклюзий, низким риском развития осложнений и неблагоприятных гемодинамических эффектов, благоприятным влиянием препарата на летальность, экономической эффективностью [8].

Учитывая особенности работы на догоспитальном этапе, оптимальным тромболитиком для бригад скорой помощи является препарат с возможностью одно-

Сведения об авторах:

Скрипкин Сергей Анатольевич – к.м.н., главный врач Городской станции СМП г. Красноярска

Лоленко Антонина Владиславовна – к.м.н., заместитель главного врача по лечебной работе той же станции СМП

Радионов Владимир Викторович – к.м.н., заведующий отделением реанимации ГКБ №20 им. И.С. Берзона г. Красноярска

Манько Марина Валентиновна – врач специализированной кардиологической бригады Городской станции СМП г. Красноярска

Булак Андрей Евгеньевич – врач той же бригады

кратного болюсного введения. Препарат тенектеплаза, полученный с применением рекомбинантной ДНК-технологии, является самой удачной попыткой ученых улучшить естественный человеческий тканевой активатор плазминогена за счет перемен в структуре различных участков молекулы комплементарной ДНК. Результаты многоцентровых рандомизированных исследований ASSENT 1 и ASSENT 2, опубликованные в 1999 г., показали, что алтеплаза и тенектеплаза при применении у больных с ОИМ высоко эффективны. Несомненным преимуществом тенектеплазы является более высокий профиль безопасности препарата и возможность его однократного болюсного введения [6].

Несмотря на большое количество исследований тромболитической терапии у пациентов с ОИМ, актуальным остается изучение догоспитального тромболизиса по ряду критериев: характер возникающих осложнений и сроки их возникновения, необходимость дальнейшей инвазивной терапии, эффективность и безопасность различных тромболитических препаратов.

В своем исследовании нами был проведен сравнительный анализ безопасности и эффективности догоспитального тромболизиса препаратом тенектеплаза и госпитального тромболизиса препаратом алтеплаза.

Материал и методы

Критериями включения в исследование являлись:

1. диагноз «Острый коронарный синдром. Острый инфаркт миокарда с подъемом сегмента ST»;
2. наличие показаний для проведения тромболитической терапии;
3. отсутствие противопоказаний для применения тромболитической терапии.

Дизайн исследования

Проведен ретроспективный сравнительный анализ применения тромболитической терапии препаратом тенектеплаза на догоспитальном этапе ($n=15$) за период с ноября 2010 по 15 марта 2011 г. и препаратом алтеплаза ($n=60$) на госпитальном этапе за период с 01 января 2010 по 01 ноября 2010 г пациентов с диагнозами «Острый коронарный синдром. Острый инфаркт миокарда с подъемом сегмента ST».

Таким образом, все пациенты, которым проводилась тромболитическая терапия, были разделены на 2 группы: 1 группа – тромболитическая терапия проводилась в стационаре ($n=60$) после транспортировки бригадами скорой медицинской помощи; 2 группа – тромболитическая терапия проводилась на догоспитальном этапе ($n=15$). Количество пациентов 2 группы, включенных в исследование, определилось периодом начала проведения тромболитической терапии.

Оценивались временные характеристики догоспитального и госпитального тромболизиса, его эффективность и безопасность.

На стационарном этапе проводилась тромболитическая терапия алтеплазой, а на догоспитальном тенектеплазой.

Систолическое АД определяли методом Короткова с фиксированной манометром.

Все пациенты, получившие тромболитическую терапию, подписывали информированное согласие на получение данного метода терапии, а также заполнялась анкета для определения показаний/противопоказаний для проведения тромболитической терапии. Проведение исследования одобрено локальным этическим комитетом.

Все полученные данные обрабатывали с использованием параметрических статистических методов. Определялись средняя арифметическая (M) и средняя квадратичная ошибка (m). Для показателей в процентах использовалось определение стандартной ошибки доли. Для проверки достоверности различий по средним величинам определяли t -критерий Стьюдента. Различия оценивали как достоверные, начиная со значения $p<0,05$.

Результаты

В табл. 1 представлено распределение по возрасту и полу в исследуемых группах.

Средний возраст пациентов в 1 группе составил: мужчины – $55,6 \pm 1,32$ лет, женщины – $66,2 \pm 1,21$ лет; во 2 группе: мужчины – $55,9 \pm 1,28$ лет ($p>0,05$); женщины – $70,7 \pm 0,58$ лет ($p>0,05$). Таким образом, по полу и возрасту группы были сопоставимы.

В 1 группе госпитального тромболизиса исходный уровень систолического АД (САД) составил $139,4 \pm 2,15$ мм рт.ст., а диастолического (ДАД) – $82,5 \pm 1,26$ мм рт.ст. Во 2 группе догоспитального тромболизиса исходный уровень САД составил $138,7 \pm 2,24$ мм рт.ст. ($p>0,05$), а ДАД – $80,9 \pm 1,38$ мм рт.ст. ($p>0,05$). Таким образом, по исходному уровню САД и ДАД группы также были сопоставимы.

По локализации при проведении первичной электрокардиографии при поступлении в стационар в 1 группе и на догоспитальном этапе во 2 группе больные распределялись следующим образом (табл. 2).

Таким образом, по локализации острых повреждений миокарда группы были сопоставимы. Преимущественная локализация ИМ у пациентов в обеих группах отмечалась на нижней либо на задней стенке левого желудочка, а также на передней стенке левого желудочка. Реже встречались сочетанные локализации, такие как передне-перегородочной области и передней и боковой стенок левого желудочка, а также задненижней и заднебоковой стенок левого желудочка.

Среднее время от момента обращения пациента за скорой медицинской помощью до догоспитального тромболизиса составило $51,8 \pm 1,23$ мин, тогда как

Таблица 1. Распределение больных с тромболитической терапией по возрасту и полу

Возрастные группы	1 группа (терапия в стационаре; n=60)		2 группа (догоспитальный этап; n=15)	
	мужчины	женщины	мужчины	женщины
40-49 лет, n (%)	8 (13,3)	1 (1,7)	2 (13,3)	–
50-59 лет, n (%)	27 (45)	1 (1,7)	7 (46,7)	–
60-69 лет, n (%)	4 (6,65)	9 (15)	1 (6,7)	2 (13,3)
70-79 лет, n (%)	4 (6,65)	6 (10)	1 (6,7)	2 (13,3)
Итого, n (%)	43 (71,6)	17 (28,4)	11 (73,4)	4 (26,6)

Таблица 2. Локализация острых поражений миокарда по данным электрокардиографии у пациентов, получавших тромболитическую терапию

Локализация ИМ	Группа 1 (терапия в стационаре; n=60)	Группа 2 (догоспитальный этап; n=15)
Передняя стенка ЛЖ, n (%)	16 (26,65)	4 (24,7)
Задненижняя область ЛЖ, n (%)	22 (36,65)	6 (40)
Передне-перегородочная область, передняя и боковая стенки ЛЖ, n (%)	13 (21,7)	3 (20)
Задненижняя, заднебоковая области ЛЖ, n (%)	9 (15)	2 (13,3)

госпитальный тромболизис проводился в среднем через $106,5 \pm 2,15$ мин ($p < 0,05$). Выигрыш в 54,7 мин достигался за счет времени на организацию транспортировки, саму транспортировку и время приема больного в приемном отделении. Поскольку временной фактор играет первостепенную роль у больных с острым коронарным синдромом и острым инфарктом миокарда, проведение тромболитической терапии на догоспитальном этапе раньше почти на 1 ч является значительным достижением и способствует благоприятным исходам заболевания у данной категории пациентов.

В табл. 3 представлены результаты эффективности по данным ЭКГ и коронарографии, а также возникшие осложнения у больных 1 и 2 групп после тромболитической терапии.

У пациентов 1 группы в условиях стационарного тромболизиса эффективность по ЭКГ (регрессия сегмента ST более 50%) подтверждалась в 68,3% (у 41 пациента). По коронарографии эффективность применения актилизе подтвердилась в 83,3% случаев. При исследовании эффективности применения тенектеплазы (метализ) на догоспитальном этапе регрессия изменений на ЭКГ через 60 мин наблюдалась в 14 случаях (93,3%), причем у 1 пациента положительная динамика по ЭКГ была уже в процессе

транспортировки в стационар. У 1 пациента (6,7%) эффективность тромболитической терапии по ЭКГ не была подтверждена. По данным коронарографии также подтверждена эффективность проводимого тромболизиса в 93,3%. Учитывая малое количество пациентов в исследовании и связанную с этим большую погрешность, различия между группами были недостоверны.

Обсуждение

Применение тромболитической терапии на догоспитальном этапе у пациентов с острым инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST позволяет на 54,7 мин раньше способствовать восстановлению перфузии миокарда. В нашем исследовании препарат тенектеплаза (метализ) показал удобство применения (однократный блюс), свою эффективность по данным ЭКГ и коронарографии и безопасность, сравнительно с группой госпитального тромболизиса препаратом актилизе.

Полученные данные подтверждают результаты предыдущих исследований: ASSENT 1, в котором показана безопасность применения тенектеплазы сравнительно с алтеплазой (снижение кровотечений после применения тенектеплазы сравнительно с применением алтеплазы), а также ASSENT 2, результаты которого свидетельствуют о безопасности однократного блюсно-

Таблица 3. Результаты эффективности по данным ЭКГ и осложнения у больных после тромболитической терапии

Результаты	1 группа (терапия в стационаре; n=60)	2 группа (догоспиталь- ный этап; n=15)	p
Эффективность по данным ЭКГ (регрессия сегмента ST > 50%), n (%)	41 (68,3)	14 (93,3)	>0,05
Эффективность по данным коронарографии, n (%)	50 (83,3)	14 (93,3)	>0,05
Нарушения ритма после тромболизиса, n (%)	1 (1,7)	–	–

го введении тенектеплазы сравнительно с более сложной схемой введения алтеплазы [6].

Ограничения исследования

В исследовании имелись несколько факторов, которые могли повлиять на точность результатов. Исследование было нерандомизированным, а число пациентов небольшим. Тромболитик для 1 и 2 групп был разным, что также могло повлиять на результаты.

Заключение

Догоспитальный тромболизис у больных с острым коронарным синдромом и острым инфарктом мио-

карда позволяет начать оказание патогенетической помощи на 54,7 мин раньше, чем госпитальный, что значительно улучшает дальнейший прогноз у данной категории пациентов. Анализ эффективности тромболитической терапии показал, что в группе догоспитального тромболизиса препаратом тенектеплаза отмечалась тенденция к увеличению эффективности проведенной терапии по данным ЭКГ (регрессия сегмента ST более 50%) и коронарографии, сравнительно с группой госпитального тромболизиса на 25% и 10%, соответственно. У пациентов 1 группы с госпитальным тромболизисом алтеплаза (Актилизе) осложнения наблюдались в 1,7% случаев (реперфузионная аритмия).

Литература

1. Menon V., Harrington R.A. et al. Thrombolysis and Adjunctive Therapy in Acute Myocardial Infarction. *Chest* 2004; 126: 549-575.
2. Tereshchenko S.N., Zhirov I.V. Treatment of the acute coronary syndrome with ST segment elevation at the pre-hospital care. *Rational Pharmacother Card* 2010;6(3):363-369. Russian (Терещенко С.Н., Жиров И.В. Лечение острого коронарного синдрома с подъемом сегмента ST на догоспитальном этапе оказания медицинской помощи. Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии 2010; 3: 363-369).
3. Henry, Atkins, Cunningham et al. ST-Segment Elevation Myocardial Infarction: Recommendations on Triage of Patients to Heart Attack Centers-Is it Time for a National Policy for the Treatment of ST-Segment Elevation Myocardial Infarction? *J Am Coll Cardiol* 2006; 47: 1339 – 1345.
4. National guidelines for diagnosis and treatment of patients with acute myocardial infarction with ST-segment elevation of ECG. *Kardiovaskuljarna terapija i profilaktika* 2007;6 (8) suppl 1: 1-42. Russian (Национальные рекомендации по диагностике и лечению больных острым инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST ЭКГ. Кардиоваскулярная терапия и профилактика 2007;6 (8) Приложение 1: 1-42).
5. Chazov E.I., Boytsov S.A., Ipatov P.V. The task of a large scale. Improved technology in treatment of ACS as an important mechanism to reduce cardiovascular mortality in the Russian Federation. *Sovremennye meditsinskie tekhnologii* 2008;1:35-38. Russian (Чазов Е.И., Бойцов С.А., Ипатов П.В. Задача крупного масштаба. Совершенствование технологии лечения ОКС как важнейший механизм снижения сердечно-сосудистой смертности в Российской Федерации. Современные медицинские технологии 2008;1:35-38).
6. Novikova N.A., Udovichenko A.E. Tenekteplase: new possibilities for systemic thrombolytic therapy of acute coronary syndrome with ST-segment elevation. *Rational Pharmacother Card* 2010;6(6):837-842. Russian (Новикова Н.А., Удовиченко А.Е. Тенектеплаза: новые возможности системной тромболитической терапии при остром коронарном синдроме с подъемом сегмента ST. Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии 2010; 6: 837-842).
7. Ustyugov S.A., Gnedash A.A., Linev K.A. et al. First Impressions metalizate for acute myocardial infarction pre-hospital in Krasnoyarsk. *Skoraya meditsinskaia pomoshch'* 2008; 3: 51-52. Russian (Устюгов С.А., Гнедаш А.А., Линев К.А. и др. Первый опыт применения метализе при остром инфаркте миокарда на догоспитальном этапе в Красноярске. Скорая медицинская помощь 2008; 3: 51-52).
8. Vinten-Johansen J., Yellon D.M., Opie L.H. Postconditioning: a simple, clinically applicable procedure to improve revascularization in acute myocardial infarction. *Circulation* 2005; 112: 2085.

Поступила 01.09.2011

Принята в печать 18.10.2011



МЕТАЛИЗЕ® СПАСАЕТ БОЛЬШЕ ЖИЗНЕЙ^{1,2}

- ✓ в любом месте
- ✓ в любых условиях
- ✓ в любое время



МЕТАЛИЗЕ® (тэнектеплаза) – ТРОМБОЛИТИК №1 ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ ОСТРОГО ИНФАРКТА МИОКАРДА В США И ЕВРОПЕ³

- Позволяет начать лечение инфаркта миокарда
НА ОДИН ЧАС РАНЬШЕ⁴
- БОЛЕЕ 25% ПРЕРВАННЫХ ИНФАРКТОВ**
при применении в течение первого часа⁵



1. Wallentin L, Goldstein P, Armstrong PW, et al. Circulation 2003; 108: 135-42.
2. Danchin N et al. Circulation 2004; 110: 1909-1915.
3. Acute Coronary Syndrome Cardium Study 2010 Decision Resources, Inc.
4. Morrison et al. Mortality and prehospital thrombolysis for acute myocardial infarction: a meta-analysis. JAMA 2000; 283: 2686-92.
5. Vermeugt et al. Eur Heart J 2006; 27: 901-904.



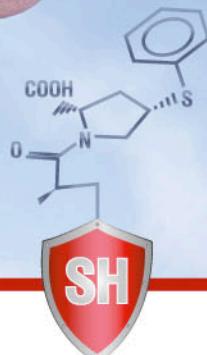
Эффективный контроль АД
при мягкой и умеренной
гипертензии¹

Выраженное ингибиование
АПФ в сердце и сосудах
в течение 24 часов²

Противоишемическое действие³

Антиоксидантные свойства⁴

Антиатеросклеротическое
действие⁵



Новая веха в кардиопротекции

**Зокардис[®] – ингибитор АПФ с выраженным кардиопротективным
действием для эффективного лечения АГ и предотвращения ее осложнений**

¹Ambrosioni E. // Am. J. Cardiovasc. Drugs. 2007; 7 (1): 17–24. ²Yao Sun, Mendelsohn F. // J. Cardiovasc. Pharmacol. 1991; 18: 478–486.

³Borghs C. et al. // Am. Heart. J. 2007; 153 (3): 445. e7–14. ⁴Napoli C. et al. // Am. Heart. J. 2004; 148 (1): e5. ⁵Napoli C. et al. // Am. Heart. J. 2008; 156 (6): 1154. e1–8.

ВЫБОР КОМБИНАЦИИ ЗОФЕНОПРИЛА И ГИДРОХЛОРОТИАЗИДА ПРИ ЛЕЧЕНИИ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТОНИИ

Н.А. Джайани*

Московский Государственный медико-стоматологический университет.
127473, Москва, Делегатская ул., д. 20, стр. 1

Выбор комбинации зофеноприла и гидрохлоротиазида при лечении артериальной гипертонии

Н.А. Джайани*

Московский государственный медико-стоматологический университет. 127473, Москва, ул. Делегатская, д. 20/1

Рассматриваются вопросы антигипертензивной терапии с учетом настоящей эпидемиологической ситуации по артериальной гипертонии. Среди антигипертензивных препаратов особое место занимают ингибиторы АПФ. Обсуждаются преимущества и доказательная база представителя ингибиторов АПФ зофеноприла. Особое внимание уделяется комбинированной антигипертензивной терапии, в частности комбинации зофеноприла и гидрохлоротиазида.

Ключевые слова: артериальная гипертония, комбинированная терапия, зофеноприл, гидрохлоротиазид.
РФК 2011;7(5):613-619

Choice of zofenopril and hydrochlorothiazide combination in the treatment of arterial hypertension

N.A. Dzhaiani*

Moscow State University of Medicine and Dentistry. Delegatskaya ul. 20/1, Moscow, 127473 Russia

Problems of antihypertensive therapy are discussed in the light of the present epidemiological situation with arterial hypertension. ACE inhibitors have a special place among the antihypertensive drugs. Advantages and evidence base of ACE inhibitors representative – zofenopril highlighted. Special attention is given to combined antihypertensive therapy, particularly combination of zofenopril and hydrochlorothiazide.

Key words: arterial hypertension, combined therapy, zofenopril, hydrochlorothiazide.
Rational Pharmacother. Card. 2011;7(5):613-619

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

Введение

Артериальная гипертония (АГ) по-прежнему остается самым распространенным и социально значимым сердечно-сосудистым заболеванием и одной из наиболее серьезных проблем здравоохранения во всем мире. По данным статистики, в 2000 г. АГ зарегистрировано у 26,4% взрослого населения мира, что соответствует 972 миллионам человек. А к 2025 г. ожидается рост этого показателя до 29,2% [1]. Данные отечественных эпидемиологических исследований, в том числе ЭПОХА-АГ, показали, что стабильно повышенное артериальное давление (АД) имеют до 40% взрослого населения России [2] и по этому показателю АГ опережает все другие болезни системы кровообращения вместе взятые, а Россия – все другие страны. Однако социальная значимость этого заболевания определяется не столько рекордно большой распространенностью, сколько высоким риском развития осложнений АГ, ведущими из которых являются мозговой инсульт и инфаркт миокарда (ИМ). По данным ВОЗ, частота смертельных инсультов в нашей стране достигает в среднем 230 и 140 случаев на каждые 100 тыс мужского и женского населения, соответственно, что ставит Россию на первое место в списке самых неблагополучных по этому показателю стран [3].

Сведения об авторе:

Джайани Нино Амирановна – д.м.н., профессор кафедры скорой медицинской помощи МГМСУ

Необходимость антигипертензивной терапии

Распространенность АГ увеличивается с возрастом и превышает 50-60% среди лиц пожилого и старческого возраста. Адекватное снижение АД и жесткий контроль за его уровнем являются важнейшими условиями снижения риска сердечно-сосудистой заболеваемости и смертности. Необходимость длительной, по существу – пожизненной, терапии АГ вне зависимости от стадии и степени тяжести в настоящее время не вызывает сомнений, так как даже при небольшом уменьшении АД можно достигнуть весьма значительного снижения риска развития сердечно-сосудистых осложнений. Мета-анализ 17 рандомизированных плацебо-контролируемых исследований с применением диуретиков и бета-адреноблокаторов у больных АГ показал, что контроль АД приводит к уменьшению риска развития мозгового инсульта на 38%, ИМ – на 16%, хронической сердечной недостаточности – на 52%, сердечно-сосудистой смертности – на 21% [4, 5] (рис. 1).

Согласно рекомендациям Российского медицинского общества по АГ (РМОАГ) и Всероссийского научного общества кардиологов (ВНОК) [6], величина АД рассматривается как один из компонентов системы стратификации общего (суммарного) сердечно-сосудистого риска. При оценке общего сердечно-сосудистого риска учитывается большое количество переменных, но величина АД является определяющей в силу своей высокой прогностической значимости. При этом уровень АД яв-



Рисунок 1. Влияние терапии АГ на сердечно-сосудистые события [по 4,5]

ляется наиболее регулируемой переменной в системе стратификации. Таким образом, эффективный контроль АД специалистами во многом определяет успех терапии АГ. Необходимость снижения повышенного АД описывается на огромную доказательную базу и на сегодняшний день не вызывает сомнений. Польза от снижения АД до целевых значений подтверждается как результатами проспективных клинических испытаний, так и реальным увеличением продолжительности жизни взрослого населения США и Западной Европы по мере улучшения популяционного контроля АГ. В частности, мета-анализ 61 проспективного и обсервационного исследования (1 млн пациентов, 12,7 млн. пациенто-лет) показал, что снижение систолического АД всего на 2 мм рт.ст. обеспечивает снижение риска смерти от ишемической болезни сердца (ИБС) на 7%, а смерти от мозгового инсульта – на 10%, снижение же АД на 20/10 мм рт.ст. обеспечивает уменьшение сердечно-сосудистой смертности в 2 раза [7].

В вышеуказанных рекомендациях РМОАГ и ВНОК антигипертензивные препараты разделены на основные и дополнительные (табл. 1).

Все основные классы антигипертензивных препаратов одинаково снижают АД. У каждого препарата есть доказанные эффекты и свои противопоказания в определенных клинических ситуациях. Следует отметить, что у большинства пациентов с АГ эффективный контроль АД может быть достигнут только при комбинированной терапии, причем предпочтительны к назначению фиксированные комбинации антигипертензивных препаратов. Монотерапия антигипертензивными препаратами эффективна не более чем у 30-40% пациентов с АГ мягкой и умеренной формы [8]. В многочисленных исследованиях (ALLHAT, INVEST, ASCOT) продемонстрировано, что доля пациентов, нуждающихся в комбинации ≥ 2 антигипертензивных препаратов для достижения целевого уровня АД независимо от класса применяемого антигипертензивного препарата, составляет более 50% [9-11]. При этом выбор рациональной

Таблица 1. Антигипертензивные препараты
(Рекомендации РМОАГ и ВНОК, 2010 г.)

ОСНОВНЫЕ

- Ингибиторы АПФ
- Блокаторы ангиотензиновых рецепторов
- Диуретики
- Анtagонисты кальция
- Бета-адреноблокаторы

ДОПОЛНИТЕЛЬНЫЕ

- Прямые ингибиторы ренина
- Альфа-адреноблокаторы
- Агонисты имидазолиновых рецепторов

комбинации препарата может позволить достичь основной цели антигипертензивной терапии, которую позиционируют все современные стандарты, – снижение суммарного сердечно-сосудистого риска [6].

Недостатки ведения больных АГ обычно ассоциируются с недостаточным лечением в связи с неправильным выбором препарата или дозы, отсутствия синергизма действия при использовании комбинации препаратов и проблем, связанных с приверженностью лечению. Поэтому комбинации препаратов всегда имеют преимущества в сравнении с монотерапией в снижении АД.

Комбинированная антигипертензивная терапия

Более того, некоторые комбинации препаратов не только имеют преимущества в осуществлении контроля за уровнем АД, но и улучшают прогноз у лиц с установленной АГ, которая сочетается с другими заболеваниями.

Таким образом, к преимуществам комбинированной терапии относят [12]:

- влияние препаратов различных классов на разные физиологические системы, вовлеченные в регуляцию АД, потенцирование антигипертензивных эффектов за счет синергизма действия;
- доказанное увеличение числа больных, отвечающих на лечение, до 70-80%;
- нейтрализацию контррегуляторных механизмов, направленных на повышение АД;
- уменьшение количества визитов к врачу;
- возможность более быстрой нормализации АД без увеличения количества побочных эффектов;
- частую потребность в быстром и хорошо переносимом снижении АД и/или достижении низких целевых значений АД в группах высокого риска;
- возможность расширения показаний для назначения;
- ослабление побочных эффектов, поскольку применяют компоненты в более низких дозах.

Поскольку выбор различных антигипертензивных

комбинаций огромен, то основной задачей для врача является выбор наилучшей комбинации с наибольшими доказательствами для оптимального лечения больных АГ. В Российских рекомендациях подчеркивается, что в полной мере преимущества комбинированной терапии присущи только рациональным комбинациям антигипертензивных препаратов. Среди многих рациональных комбинаций заслуживают особого внимания некоторые, имеющие преимущества не только в теоретических позициях основного механизма действия, но и в практических доказанный высокой антигипертензивной эффективности. В первую очередь, это комбинация ингибитора АПФ с диуретиком, при которой усиливаются преимущества и нивелируются недостатки. Данная комбинация является наиболее популярной в терапии АГ благодаря высокой гипотензивной эффективности, защите органов-мишеней, хорошей безопасности и переносимости. Препараты потенцируют действие друг друга за счет взаимодополняющего влияния на основные звенья регуляции АД и блокады контррегуляторных механизмов [13]. Снижение объема циркулирующей жидкости вследствие салуретического действия диуретиков приводит к стимуляции ренин-ангиотензиновой системы (РАС), чему противодействует ингибитор АПФ. У пациентов с низкой активностью ренина плазмы ингибиторы АПФ обычно недостаточно эффективны, и добавление диуретика, приводящего к повышению активности РАС, позволяет ингибитору АПФ реализовать свое действие. Это расширяет круг больных, отвечающих на терапию, и целевые уровни АД достигаются более чем у 80% пациентов. Ингибиторы АПФ предотвращают гипокалиемию и уменьшают негативное влияние диуретиков на углеводный, липидный и пуриновый обмен.

Ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента.

Преимущества зофеноприла

Ингибиторы АПФ широко используются в лечении больных АГ, стабильной и острых форм ИБС, хронической сердечной недостаточности.

С момента выхода каптоприла было разработано и выпущено на рынок большое количество ингибиторов АПФ, однако, несмотря на общий механизм действия (подавление АПФ), они имеют значительные различия по следующим показателям:

- химическое строение;
- функциональная группа (-SH у каптоприла и зофеноприла; -COOH у эналаприла, фосфиновая – у фозиноприла) (табл. 2);
- молекула-предшественник, а также фармакодинамические и фармакокинетические свойства.

Ингибиторы АПФ можно также различать по мощности подавления АПФ в различных тканях и органах. Данное свойство имеет большое терапевтическое значе-

Таблица 2. Классификация ингибиторов АПФ по химической структуре

Функциональная группа	Представители
Сульфидрильная группа	Зофеноприл, каптоприл
Карбоксиалькильная группа	Эналаприл, периндоприл, лизиноприл, квинаприл, рамиприл
Фосфинильная группа	Фозиноприл

ние, поскольку клиническая эффективность этого класса препаратов в значительной мере связана с подавлением АПФ не только в плазме крови, сколько в тканях-мишениях, в том числе тканях сердца, сосудов, почек.

Последние годы особого внимания заслуживает один из представителей большой группы ингибиторов АПФ – зофеноприл. Молекула-предшественник, кальциевая соль зофеноприла, представляет собой ингибитор АПФ, содержащий сульфидрильную группу и превращающийся в активную форму, зофеноприлат, путем этерификации. Показано, что превращение зофеноприла в активную форму происходит как в плазме крови, так и в различных тканях, в которых молекула-предшественник полностью и быстро преобразуется в активный ингибитор АПФ [14,15]. Этим зофеноприл отличается от других препаратов того же класса (рамиприл, фозиноприл и эналаприл), активация которых в значительной степени происходит в плазме крови и почках. Важным представляется и то, что зофеноприлат обладает более выраженной липофильностью по сравнению с другими препаратами того же класса (каптоприл, эналаприлат и лизиноприл), благодаря чему зофеноприл легче проникает в ткани организма (табл. 3) [16].

Препарат быстро и практически целиком всасывается в желудочно-кишечном тракте (ЖКТ) [17]. После приема внутрь пиковая концентрация зофеноприла в плазме крови достигается через 1,19 ч. Для препарата характерен быстрый фармакологический эффект: уже через час после приема внутрь он практически полностью ингибитирует циркулирующий АПФ [18].

Таблица 3. Классификация ингибиторов АПФ по степени липофильности

Класс	Характеристика (представители)
Класс I	Липофильные лекарства (каптоприл)
Класс II	Липофильные пролекарства
Подкласс IIA	Активные метаболиты выводятся преимущественно через почки (эналаприл, квинаприл, периндоприл, целазаприл)
Подкласс IIB	Активные метаболиты имеют два основных пути элиминации (зофеноприл, рамиприл, спираприл, трандолаприл, фозиноприл, мозексиприл)
Класс III	Гидрофильные лекарства (лизиноприл)

Несмотря на то, что период полувыведения зофеноприла составляет примерно 5,5 ч, его фармакологическое действие сохраняется существенно более длительное время. Так, исследования показали, что через 24 и 36 ч после однократного приема внутрь активность АПФ остается сниженной на 74% и 56%, соответственно [18,19]. Выгодным является применение зофеноприла при хронической почечной недостаточности и у больных с заболеваниями печени ввиду того, что препарат имеет двойной путь элиминации: выводится из организма как с мочой (на 60%), так и с желчью и калом (примерно на 36%) [19]. Для зофеноприла характерен хороший профиль переносимости, не отличающийся по характеру и частоте возникновения побочных эффектов от других ингибиторов АПФ [20].

Наличие сульфидрильной группы в структуре молекулы зофеноприла ведет к способности средства противодействовать окислительному стрессу, элиминации активных форм кислорода и других свободных радикалов, стимулировать синтез простагландинов. При сравнении с другим ингибитором АПФ, имеющим в своем составе сульфидрильную группу (каптоприл), было показано, что ингибирующее действие зофеноприлата на АПФ было в 3-10 раз мощнее аналогичного эффекта каптоприла. Кроме того, активность АПФ в миокарде в экспериментальной модели через 24 ч после приема зофеноприла была снижена почти на 50%, тогда как действие рамиприла, фозиноприла и лизиноприла к этому времени уже не определялось [21].

Антиоксидантная активность зофеноприла изучена в различных моделях: нарушенной реперфузии миокарда, ишемии миокарда. Также показано, что на фоне действия данного ингибитора АПФ происходят улучшение сократительной функции ЛЖ, уменьшение электрофизиологической нестабильности, снижение риска фатальных желудочковых тахиаритмий [22].

Как и другие ингибиторы АПФ, зофеноприл ослабляет эндотелиальную дисфункцию, что проявляется вазодилатацией в ответ на введение ацетилхолина или брадикинина. Однако лишь зофеноприл потенцирует соудорасширяющее действие оксида азота, причем как эндогенного, высвобождаемого из эндотелия, так и экзогенного, который высвобождается, например, из нитроглицерина. Этот эффект связан с антиоксидантными свойствами сульфидрильных ингибиторов АПФ, которые нейтрализуют свободные радикалы кислорода и супероксид-анион, инактивирующие оксид азота. Следовательно, зофеноприл потенцирует антиишемическое действие нитровазодилататоров и предотвращает развитие толерантности к нитратам. Таким образом, наряду с особым кардиопротективным действием зофеноприл выделяется среди других ингибиторов АПФ (включая каптоприл) особым вазопротективным действием – способностью предохранять оксид азота от

инактивации [23,24]. Учитывая, что нарушение эндотелиальной функции, которое проявляется, в частности, пониженным высвобождением оксида азота, играет важную роль в патогенезе как АГ, так и атеросклероза, уникальное оксид азота-сберегающее действие сульфидрильного ингибитора АПФ зофеноприла делает его препаратом выбора для длительного лечения АГ, а также сердечно-сосудистых заболеваний атеросклеротического генеза и сахарного диабета. Таким образом, использование зофеноприла является вполне оправданным при сочетании АГ с различными формами ИБС – как острой, так и хронической. К тому же, результаты многих клинических исследований, выполненных ранее, показывают, что при раннем начале терапии ингибиторами АПФ улучшается прогноз выживаемости и предотвращается развитие тяжелой сердечной недостаточности у пациентов с острым инфарктом миокарда (ОИМ). А отсроченное назначение ингибиторов АПФ безопасно и может улучшать отдаленный прогноз у больных с постинфарктной систолической дисфункцией левого желудочка с клиническими проявлениями сердечной недостаточности или без них.

Зофеноприл исследован у больных ОИМ в программе SMILE. Применение зофеноприла в раннем периоде ОИМ приводило к значимому и достоверному улучшению клинических исходов у пациентов с ИМ передней локализации. Это относилось как к ОИМ с подъемом сегмента ST [25], так и ОИМ без подъема сегмента ST [26]. Благоприятное влияние зофеноприла было продемонстрировано при его сравнении с плацебо, а также с лизиноприлом (исследование SMILE-2) [27]. В исследовании убедительно показан благоприятный профиль безопасности и переносимости зофеноприла. Отменять зофеноприл в связи с развитием побочных эффектов приходилось реже, чем лизиноприл (16,5% против 19,0%). Использование зофеноприла позволяло достоверно уменьшить частоту развития серьезных сердечно-сосудистых событий у пациентов, перенесших ОИМ. Еще более убедительные данные о клинической эффективности зофеноприла были получены в исследовании SMILE-3 [28]. По своему дизайну это было двойное слепое исследование у пациентов с ОИМ и нормальной систолической функцией левого желудочка ($\text{ФВ} > 40\%$). В него были включены приблизительно 400 пациентов через шесть нед после тромболитической терапии ОИМ и рандомизированы для лечения зофеноприлом или плацебо в течение шести мес. Основная цель исследования состояла в том, чтобы изучить, снижает ли ингибитор АПФ зофеноприл «общую ишемическую нагрузку» у пациентов с сохраненной систолической функцией левого желудочка после тромболитической терапии ИМ. Общая ишемическая нагрузка, представляющая собой основной показатель, была определена как сочетанное воз-

никновение таких событий, как новые и значительные отклонения на стандартной ЭКГ в 12 отведениях, новые отклонения ST-T при 48-часовом амбулаторном мониторировании ЭКГ, рецидив ИМ, необходимость проведения реваскуляризации вследствие возникновения стенокардии, любые другие клинические симптомы, считавшиеся врачом-исследователем как ишемические. Через 6 мес терапии первичная конечная точка была зарегистрирована у 20,3% пациентов в группе зофеноприла и у 35,9% в группе плацебо ($p=0,001$), хотя не было зарегистрировано межгрупповых различий по показателям АД и функции ЛЖ сердца. Депрессия ST-T при холтеровском мониторировании была зафиксирована у 22,7% больных в группе плацебо и у 10,7% в группе зофеноприла ($p=0,027$). Депрессия ST-T во время теста с физической нагрузкой отмечалась, соответственно, в 14,2% и 26,7% случаев при терапии зофеноприлом и плацебо ($p=0,024$). Кроме того, в группе зофеноприла по сравнению с плацебо достоверно реже развивались приступы стенокардии (4,7% против 14,3%; $p=0,017$), значимая депрессия сегмента ST (14,2% против 26,7%; $p=0,024$), серьезные аритмические эпизоды (3,8% против 10,5%; $p=0,048$) [28].

Следует отметить, что авторами программы SMILE проводился анализ подгруппы пациентов с АГ. Из 1441 пациента в исследовании, которые были осведомлены о контроле их АД, 565 (39,2%) страдали АГ в анамнезе [29]. После 6-нед лечения данной подгруппы зофеноприлом относительный риск смерти или тяжелой хронической сердечной недостаточности был снижен на 40% (отношение рисков [ОР]=0,60; 95% доверительный интервал [ДИ]: 0,45-0,81; $p<0,05$), а риск смерти за год – на 39% (ОР=0,61; 95% ДИ: 0,23-0,89; $p<0,05$). Частота развития хронической сердечной недостаточности легкой и средней степени тяжести в подгруппе с АГ на фоне терапии зофеноприлом была также достоверно ниже (14,1% против 9,4%; $p<0,05$) [29].

Таким образом, в проведенных исследованиях зофеноприл продемонстрировал значимую эффективность при назначении на ранних этапах развития острого ИМ.

Антигипертензивная эффективность и безопасность зофеноприла при мягкой и умеренной формах АГ изучалась в ряде контролируемых исследований [30-34]. Показано, что антигипертензивный эффект зофеноприла увеличивается в диапазоне от 7,5 до 60 мг/сут, причем в дозе выше 15 мг/сут препарат вызывает достоверное снижение диастолического АД по сравнению с плацебо. Антигипертензивный эффект зофеноприла сохраняется в течение 24 ч. Степень снижения диастолического АД через 24 ч после приема препарата в дозе 15 мг, 30 мг и 60 мг составляет в среднем 3,3, 7,2 и 7,9 мм рт.ст., соответственно ($p<0,05$ по сравнению с плацебо). Степень снижения систолического АД через 24 ч после приема препарата в дозе 15 мг, 30 мг и

60 мг составляет в среднем 4,8, 9,1 и 10,2 мм рт.ст., соответственно ($p<0,05$ по сравнению с плацебо) [31,32]. На основании результатов этих исследований была установлена доза зофеноприла для начальной терапии – 30 мг/сут. У пожилых больных или больных с почечной недостаточностью начальная доза зофеноприла составляет 15 мг/сут. При недостаточной антигипертензивной эффективности зофеноприла в дозе 30 мг/сут дозу препарата удваивают или добавляют небольшие дозы тиазидного диуретика. Монотерапия зофеноприлом (30–60 мг/сут) позволяла получить хороший клинический эффект у 55-80% больных с мягкой и умеренной формами АГ. Зофеноприл одинаково эффективен у больных среднего и пожилого возраста [30-34]. Важным достоинством зофеноприла является его способность при приеме один раз в день эффективно и равномерно снижать АД на протяжении 24 ч, не изменяя естественного суточного ритма колебаний АД и предотвращая подъем АД в ранние утренние часы [35].

При длительном назначении зофеноприл, как и другие ингибиторы АПФ, вызывает обратное развитие гипертрофии ЛЖ у больных с АГ и уменьшает микроальбуминурию у больных с диабетической нефропатией. В ряде сравнительных исследований показано, что по антигипертензивной эффективности зофеноприл не уступает другим антигипертензивным препаратам, например, диуретику гидрохлоротиазиду, бета-адреноблокатору атенололу, антагонисту кальция амлодипину, ингибиторам АПФ эналаприлу и лизиноприлу, а также блокатору AT1-ангиотензиновых рецепторов кандесартану. Более того, обнаружено, что зофеноприл лучше переносится, чем эналаприл, атенолол и амлодипин [33-35]. В частности, в контролируемом исследовании показано, что у больных с мягкой и умеренной формами АГ зофеноприл (30–60 мг/сут) столь же эффективно снижает АД, как и антагонист кальция длительного действия амлодипин (5–10 мг/сут). После 12 нед лечения достаточный антигипертензивный эффект (снижение диастолического АД ниже 90 мм рт.ст.) был достигнут при лечении зофеноприлом у значительно большего числа больных, чем при лечении амлодипином (61% против 45%; $p<0,01$).

Общая частота побочных эффектов между сравниваемыми группами практически не различалась (17% в группе зофеноприла и 21% в группе амлодипина), однако амлодипин чаще приходилось отменять из-за побочных эффектов, чем зофеноприл (8,5% против 1,9%). Наиболее частым побочным эффектом у получавших зофеноприл был кашель (3,4%), а у получавших амлодипин – периферические отеки (11,5%) [34].

Как уже отмечалось, зофеноприл хорошо переносится больными с АГ. В 6-нед плацебо-контролируемом исследовании, включавшем 211 больных с АГ, побочные эффекты отмечены у 7 (3,3%) больных, у

трех из которых изучавшиеся препараты пришлось отменить (2 больных получали зофеноприл и 1 – плацебо) [33].

Зофеноприл и гидрохлоротиазид: выгодное сотрудничество

Как указывалось ранее, на сегодняшний момент одной из наиболее рациональных комбинаций для лечения АГ является сочетание ингибитора АПФ и диуретика. Диуретик+ингибитор АПФ – высокоеффективная комбинация, обеспечивающая воздействие на два основных патофизиологических механизма АГ: задержку натрия и воды и активацию РАС. Применение в комбинации с зофеноприлом тиазидного диуретика приводит к увеличению антигипертензивного эффекта и снижению риска развития нежелательных реакций. Тиазидные диуретики используются при лечении АГ значительно дольше, чем другие антигипертензивные препараты. Даже в низких дозах диуретики данного ряда обладают достаточно высокой антигипертензивной активностью, которая не уступает таковой бета-адреноблокаторов, антагонистов кальция, ингибиторов АПФ. Тиазидные диуретики вызывают обратное развитие гипертрофии левого желудочка у больных АГ, причем в этом отношении они не уступают или даже превосходят ингибиторы АПФ. Хорошего антигипертензивного эффекта можно достигнуть при назначении небольших доз диуретиков, которые редко вызывают гипокалиемию и нарушают метаболизм глюкозы и липидов. Сравнительные исследования показали, что антигипертензивная эффективность низких и высоких доз тиазидных диуретиков примерно одинаковая, однако в низких дозах (<25 мг гидрохлоротиазида/день или эквивалентные дозы других препаратов) диуретики гораздо лучше переносятся и не вызывают существенных электролитных расстройств и метаболических нарушений. В настоящее время для длительной терапии рекомендуется использовать лишь низкие дозы тиазидных диуретиков. Инсулинерезистентность развивается чаще при использовании более высоких доз диуретиков и обычно в связи с гипокалиемией. Своевременное выявление гипокалиемии и ее коррекция с помощью добавления ингибитора АПФ позволяют предотвратить развитие инсулинерезистентности при лечении тиазидными диуретиками. Таким образом, наличие сахарного диабета у больных АГ не может служить ограничением для использования тиазидных диуретиков в низких дозах [36].

В настоящее время большая группа комбинированных препаратов пополнилась еще одним представителем – комбинацией ингибитора АПФ зофеноприла с гидрохлоротиазидом – препаратом ЗОКАРДИС® ПЛЮС (Berlin-Chemie AG Menarini Group). Препарат содержит фиксированную комбинацию 30 мг зофеноприла и 12,5 мг гидрохлоротиазида.

При изучении антигипертензивной эффективности комбинации зофеноприла и гидрохлоротиазида (ЗОКАРДИС® ПЛЮС) получены весьма позитивные результаты. Следует отметить, что при АГ сочетание зофеноприла с гидрохлоротиазидом является достаточно эффективным и по воздействию на АД превосходит эффект каждого из препаратов по отдельности. Так, в работе G. Parati с соавторами изучалась антигипертензивная активность монотерапии 15, 30 или 60 мг зофеноприла и 12,5 и 25 мг гидрохлоротиазида по сравнению с комбинированной терапией данными препаратами при офисном измерении и в результате суточного мониторирования АД. Исследование включало 353 пациентов с АГ легкой и средней тяжести в возрасте 18-75 лет. Критерием эффективности считалось снижение диастолического АД ниже 90 мм рт.ст. или на ≥ 10 мм рт.ст. Период наблюдения составил 12 нед. Было показано, что комбинированная терапия обладала преимуществом по сравнению с монотерапией ис следуемыми препаратами. Причем наиболее эффективной оказалась комбинация 30 мг зофеноприла и 12,5 мг гидрохлоротиазида [37].

Фиксированная комбинация зофеноприла 30 мг и гидрохлоротиазида 12,5 мг по сравнению с монотерапией зофеноприлом изучалась также при АГ в сочетании с метаболическим синдромом. В 12-нед международное многоцентровое плацебо-контролируемое исследование включено 463 пациента с АГ легкой и средней тяжести в возрасте 18-75 лет с диастолическим АД 95-115 мм рт.ст. [38]. После 12-нед заслепленной терапии следовал период открытой терапии, составивший 24 нед. Антигипертензивный эффект был достигнут и при применении комбинации препаратов, и при монотерапии зофеноприлом как у больных метаболическим синдромом, так и у пациентов без такового. Но степень снижения диастолического и систолического АД была выше в группе комбинированной терапии зофеноприлом и гидрохлоротиазидом: в группе больных с метаболическим синдромом на $14\pm 8/21\pm 14$ мм рт.ст., в группе без метаболического синдрома на $15\pm 7/23\pm 14$ мм рт.ст. При монотерапии зофеноприлом снижение АД составило, соответственно, на $10\pm 9/11\pm 15$ мм рт.ст. и $12\pm 10/14\pm 18$ мм рт.ст. Профиль безопасности терапии в группе больных с метаболическим синдромом и без метаболического синдрома оказался идентичным. Таким образом, терапия фиксированной комбинацией зофеноприла 30 мг и гидрохлоротиазида 12,5 мг показала более выраженный гипотензивный эффект. И, что важно, данный эффект был очевиден в группе больных с метаболическим синдромом, у которых контроль АД является значительно сложным и которые более подвержены риску сердечно-сосудистых осложнений.

Заключение

Таким образом, применение комбинации 30 мг зофеноприла и 12,5 мг гидрохлортиазида (ЗОКАРДИС® ПЛЮС) при АГ является высокоэффективной и хорошо переносимой. Комбинированное использование этих двух препаратов с синергичным гипотензивным действием позволяет достигать адекватного снижения уровня АД, в том числе и за счет блокады компенсаторных контррегуляторных механизмов. Эффективно

снижая АД, данная терапия не оказывает негативного влияния на метаболизм липидов, глюкозы. Наличие в представленной комбинации компонента с особыми кардио- и вазопротективными эффектами, связанными с его антиоксидантными свойствами, делают применение препарата особенно перспективным при лечении АГ у больных в сочетании с сердечно-сосудистыми заболеваниями атеросклеротического генеза и СД.

Литература

- Kearney P.M., Whelton M., Reynolds K. et al. Global burden of hypertension: analysis of worldwide data. *The Lancet* 2005; 365: 217-223.
- Ageev F.T., Fomin I.V., Mareev V.Iu., Belenkov Iu.N. Prevalence of Arterial Hypertension in European Part of Russian Federation. Data From EPOCHA Study. *Kardiologiya*. 2004;44(11):50-4. Russian (Агеев Ф.Т., Фомин И.В., Мареев Ю.В. и др. Распространенность артериальной гипертонии в европейской части Российской Федерации. Данные исследования ЭПОХА. *Кардиология* 2004;11:50-53).
- Shkolnikov V. et al. Changes in life expectancy in Russia in the mid-1900s. *Lancet* 2001; 357: 917-21.
- Moser M., Herbert P.R. Prevention of disease progression, left ventricular hypertrophy and congestive heart failure in hypertension treatment trials. *J Am Coll Cardiol* 1996;27:1214-1218.
- Herbert P.R., Moser M., Mayer J. et al. Recent evidence on drug therapy of mild to moderate hypertension and decreased risk of coronary heart disease. *Arch Intern Med*. 1993;153:578-581.
- National guidelines for diagnosis and treatment of hypertension. The Assembly of Experts SCRF, RM-SAH. *Kardiovaskulyarnaya terapiya i profilaktika* 2008; 7 (6) suppl 2: 1-32. Russian (Национальные рекомендации по диагностике и лечению артериальной гипертонии. Совет экспертов ВНОК, РМО-АГ. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика* 2008; 7 (6) приложение 2: 1-32).
- Lewington S., Clarke R., Qizilbash N. et al. Prospective Studies Collaboration. Age-specific relevance of usual blood pressure to vascular mortality: a meta-analysis of individual data for one million adults in 61 prospective studies. *Lancet* 2002;360:1903-13.
- Karpov Iu.A. Ischemic heart disease combined with hypertension: peculiarities of course and selection of therapy. *Kardiologiya* 2005;45(12):87-92. Russian (Карпов Ю.А. Ишемическая болезнь сердца в сочетании с артериальной гипертонией: особенности течения и выбор терапии. *Кардиология* 2005; 12: 93-98).
- ALLHAT Officers and Coordinators for the ALLHAT Collaborative Research Group. Major outcomes in high-risk hypertensive patients randomized to angiotensin-converting enzyme inhibitor or calcium channel blocker vs diuretic: The Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial (ALLHAT). *JAMA* 2002; 288(23): 2981-2997.
- Pepine C.J., Handberg E.M., Cooper-DeHoff R.M. et al.; INVEST Investigators. A calcium antagonist vs a non-calcium antagonist hypertension treatment strategy for patients with coronary artery disease. The International Verapamil-Trandolapril Study (INVEST): a randomized controlled trial. *JAMA* 2003; 290(21): 2805-2816.
- Dahlof B., Sever P.S., Poulter N.R. et al.; ASCOT Investigators. Prevention of cardiovascular events with an antihypertensive regimen of amlodipine adding perindopril as required versus atenolol adding bendroflumethiazide as required, in the Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial-Blood Pressure Lowering Arm (ASCOT-BPLA): a multicentre randomised controlled trial. *Lancet* 2005; 366(9489): 895-906.
- Zhitnikova L.M. Combination therapy of hypertension: an efficient and convenient. *Russkiy meditsinskij zhurnal* 2011; 19(4): 180-185. Russian (Житникова Л.М. Комбинированная терапия артериальной гипертонии: эффективно и удобно. *Русский медицинский журнал* 2011; 19(4): 180-185).
- Karpov Yu.A. New guidelines for hypertension RMOAG / GFCF in 2010: issues of combination therapy. *Russkiy meditsinskij zhurnal* 2010; 22: 1290. Russian (Карпов Ю.А. Новые рекомендации по артериальной гипертензии РМОАГ/ВНОК 2010 г.: вопросы комбинированной терапии. *Русский медицинский журнал* 2010; 22: 1290).
- Marzo A., Dal Bo L., Mazzucchelli P. et al. Pharmacokinetic and pharmacodynamic comparative study of zofenopril and enalapril in healthy volunteers. *Arzneimittelforschung* 2002;52(4):233-42.
- Morrison R.A., Burkett D.E., Arnold M.E. et al. Sites of first-pass bioactivation (hydrolysis) of orally administered zofenopril calcium in dogs. *Pharm Res* 1991;8(3):370-5.
- Radnive S.A., Chen A.X., Serajuddin A.T. Relative lipophilicities and structural-pharmacological considerations of various angiotensin-converting enzyme (ACE) inhibitors. *Pharm Res* 1992;9(11): 1480-6.
- Singhvi S.M., Foley J.E., Willard D.A., Morrison R.A. Disposition of zofenopril calcium in healthy subjects. *J Pharm Sci* 1990;79(11):970-3.
- Marzo A., Dal Bo L., Mazzucchelli P. et al. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of zofenopril in healthy volunteers. *Arzneimittelforschung* 1999;49(12):992-6.
- Singhvi S.M., Foley J.E., Willard D.A., Morrison R.A. Disposition of zofenopril calcium in healthy subjects. *J Pharm Sci* 1990;79(11):970-3.
- Malacco E., Piazza S., Omboni S. Zofenopril versus Lisinopril in the Treatment of Essential Hypertension in Elderly Patients: A Randomised, Double-Blind, Multicentre Study. *Clin. Drug Invest* 2005;25(3):175-182.
- Subissi A., Evangelista S., Giachetti A. Preclinical profile of zofenopril: an angiotensin converting enzyme inhibitor with peculiar cardioprotective properties. *Cardiovasc Drug Rev* 1999; 17 (2): 115-133.
- Tio R., de Langen C., de Graef P. et al. The effects of oral pretreatment with zofenopril, an angiotensin converting enzyme inhibitor, on early reperfusion and subsequent electrophysiologic stability in the pig. *Cardiovasc Drugs Ther* 1990; 4 (31):695-703.
- Preobrazhenskiy D.V., Sidorenko B.A., Skavronskaya T.V. et al. zofenopril – cardioprotective angiotensin-converting enzyme inhibitors: clinical pharmacology and experience with the treatment of hypertension. *Rossiyskiy kardiologicheskiy zhurnal* 2006; 1: 87-94. Russian (Преображенский Д.В., Сидоренко Б.А., Скавронская Т.В. и др. Зофеноприл – кардиопротективный ингибитор ангиотензин-превращающего фермента: клиническая фармакология и опыт применения при лечении артериальной гипертензии. *Российский кардиологический журнал* 2006; 1: 87-94).
- Preobrazhenskiy D.V., Sidorenko B.A., Skavronskaya T.V. et al. zofenopril – cardioprotective angiotensin-converting enzyme inhibitors: clinical pharmacology and experience with the treatment of hypertension. *Rossiyskiy kardiologicheskiy zhurnal* 2006; 1: 87-94. Russian (Преображенский Д.В., Сидоренко Б.А., Скавронская Т.В. и др. Зофеноприл – кардиопротективный ингибитор ангиотензин-превращающего фермента: клиническая фармакология и опыт применения при лечении артериальной гипертензии. *Российский кардиологический журнал* 2006; 1: 87-94).
- Ambrosioni E., Borghi C., Magnani B. The effect of the angiotensin-converting-enzyme inhibitor zofenopril on mortality and morbidity after anterior myocardial infarction. The Survival of Myocardial Infarction Long-Term Evaluation (SMILE) Study Investigators. *N Engl J Med* 1995;332 (2):80-85.
- Borghi C., Bacchelli S., Degli Espositi D. et al. Effects of early angiotensin-converting enzyme inhibition in patients with non-ST-elevation acute anterior myocardial infarction. *Am Heart J* 2006;152 (31):470-477.
- Borghi C., Ambrosioni E. Double-blind comparison between zofenopril and lisinopril in patients with acute myocardial infarction. Results of the Survival of Myocardial Infarction Long-Term Evaluation-2 (SMILE-2) study. *Am Heart J* 2003;145 (1):80-87.
- Borghi C., Ambrosioni E. Survival of Myocardial Infarction Long-term Evaluation Study Group. *Am Heart J* 2007;153(3):445.e7-14.
- Borghi C., Bacchelli S., Degli Espositi D. et al. Effects of the administration of an angiotensin-converting enzyme inhibitor during the acute phase of myocardial infarction in patients with arterial hypertension. SMILE Study Investigators. *Survival of Myocardial Infarction Long-term Evaluation*. *Am J Hypertens* 1999;12 (7):665-672.
- Malacco E., Giusti A., on behalf of the Zofenopril Study Group. Once-daily zofenopril provides 24-hour ambulatory blood pressures control in hypertensive patients aged under 65 years. *Am J Hypertens* 1998; 11 (4 part 2): 70.
- Malacco E., Castiglioni G., Corradi L. et al. Dose-response relationship of zofenopril in essential hypertension. *Clin Drug Invest* 2002; 22 (1): 9-15.
- Lacourciere Y., Provencher P. Comparative effects of zofenopril and hydrochlorothiazide on office and ambulatory blood pressures in mild to moderate essential hypertension. *Brit J Clin Pharmacol* 1989; 2 (11): 861-864.
- Giusti A., Bertolotti M., Llabres S. et al. Comparison of the efficacy of zofenopril or enalapril in patients with mild to moderate hypertension. *Am J Hypertens* 1999; 12 (4 part 2): 28.
- Giusti A., Bertolotti M., Clark W. I. C. et al. The efficacy and safety of zofenopril compared to amlodipine in patients with mild to moderate hypertension. *Am J Hypertens* 1999; 12 (4 part 2): 140.
- Borghi C., Bacchelli S., Esposti D.D., Ambrosioni E. A review of the angiotensin converting enzyme inhibitor, zofenopril, in the treatment of cardiovascular diseases. *Expert Opinion on Pharmacotherapy* 2004; 5 (9): 1965-1977.
- Dzhaiiani N.A., Zhirov I.V. Combined antihypertensive drug therapy: what can we do to control blood pressure. *Russkiy meditsinskij zhurnal* 2005; 13(11): 741-747. Russian (Джайани Н.А., Жиро И.В. Комбинированная антигипертензивная фармакотерапия: что мы можем сделать для контроля артериального давления. *Русский медицинский журнал* 2005; 13(11): 741-747).
- Parati G., Omboni S., Malacco E. Antihypertensive efficacy of zofenopril and hydrochlorothiazide combination on ambulatory blood pressure. *Blood Pressure* 2006; 15(Suppl 1): 7-17.
- Malacco E., Omboni S. Antihypertensive efficacy of zofenopril plus hydrochlorothiazide fixed combination for treatment in metabolic syndrom. *Advances in therapy* 2007; 24: 1006-1015.

Поступила 27.09.2011
Принята в печать 04.10.2011

ПИЩЕВЫЕ ЖИРНЫЕ КИСЛОТЫ. ВЛИЯНИЕ НА РИСК БОЛЕЗНЕЙ СИСТЕМЫ КРОВООБРАЩЕНИЯ

Н.В. Перова^{1*}, В.А. Метельская¹, Е.И. Соколов², Г.Н. Щукина², В.М. Фомина²

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

² Московский государственный медико-стоматологический университет.
127473, Москва, ул. Делегатская, д.20/1

Пищевые жирные кислоты. Влияние на риск болезней системы кровообращения

Н.В. Перова^{1*}, В.А. Метельская¹, Е.И. Соколов², Г.Н. Щукина², В.М. Фомина²

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

² Московский государственный медико-стоматологический университет. 127473, Москва, ул. Делегатская, д.20/1

Представлен аналитический обзор данных мировой литературы об особенностях влияния на развитие болезней системы кровообращения и их острых осложнений, обусловленных атеротромбозом, общего потребления и соотношения в потребляемых людьми жирах жирных кислот различной насыщенности водородом с различным количеством двойных связей, различной длиной углеводородной цепи, различной геометрической конфигурации молекул. Показано, что не столько общее количество потребляемого насыщенного жира усугубляет риск болезней системы кровообращения, сколько определяющим моментом является состав жира. Полезным следует считать физиологичное количество насыщенных жирных кислот (8-10%), сочетывающееся с наличием полиненасыщенных жирных кислот, особенно н-3 длинноцепочечных, значительным (до 20% калорийности) количеством мононенасыщенных жирных кислот, очень малым количеством транс-форм жирных кислот. Такой жировой продукт можно использовать в антиатерогенной диете.

Ключевые слова: полиненасыщенные жирные кислоты, цис- и транс-изоформы, болезни системы кровообращения, ишемическая болезнь сердца.

РФК 2011;7(5):620-627

Dietary fatty acids. Effects on the risk of cardiovascular diseases

N.V. Perova^{1*}, V.A. Metel'skaya¹, E.I. Sokolov², G.N. Shchukina², V.M. Fomina²

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

² Moscow State University of Medicine and Dentistry. Delegatskaya ul. 20/1, Moscow, 127473 Russia

The world publications data about the impact of consumption and the fatty acids ratio in consumed fats on the development of cardiovascular diseases and acute complications due to atherosclerosis is presented. The role of some fat characteristics is discussed: hydrogen saturation with different number of double bonds, various lengths of hydrocarbon chains and molecule geometry, etc. Fat structure is more crucial for cardiovascular risk than total amount of consumed saturated fat. Favorable fat structure should include physiologic amounts of saturated fatty acids (8-10%), polyunsaturated fatty acids, especially n-3 long-chain, a significant amount (up to 20% of calories) of monounsaturated fatty acids, a very small amount of trans fatty acid form. Such a fatty product is useful in antiatherogenic diets.

Key words: polyunsaturated fatty acid, cis-and trans-isoforms, cardiovascular disease, ischemic heart disease.

Rational Pharmacother. Card. 2011;7(5):620-627

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

Виды жирных кислот

Жирные кислоты (ЖК) входят в состав всех животных и растительных жиров, являясь важным компонентом питания человека, и имеют большое физиологическое значение в его организме. По химической структуре они относятся к органическим карбоновым кислотам, содержащим от 12 до 24 углеродных атомов. Как правило, ЖК нерастворимы в воде и в водных средах. Жирные кислоты могут находиться в организме в свободном состоянии (малые количества в клетках и тканях), но значительно большая их часть входит в состав молекул основных классов липидов, где они образуют эфирную связь между отрицательно заряженной карбоксильной группой ЖК и спиртовой группой холестерина (ХС) в эфирах холестерина (ЭХС), глицерина (в триглицеридах; ТГ), фосфатидной кислоты (в фосфолипидах; ФЛ). Структура ЖК влияет на структуру, физико-химические свойства и функции липидов, в со-

Сведения об авторах:

Перова Наталья Владимировна – д.м.н., профессор, в.н.с. отдела изучения биохимических маркёров риска хронических неинфекционных заболеваний ГНИЦ ПМ

Метельская Виктория Алексеевна – д.б.н., профессор, учёный секретарь ГНИЦ ПМ

Соколов Евгений Иванович – д.м.н., профессор, академик РАМН, зав. кафедрой факультетской терапии и профессиональных болезней МГМСУ

Щукина Галина Николаевна – к.м.н., доцент той же кафедры
Фомина Вера Михайловна – к.м.н., доцент той же кафедры

став которых эта ЖК входит [1,2].

По степени насыщенности атомами водорода углеродной цепи ЖК выделяют насыщенные (НЖК), мононенасыщенные (МНЖК) и полиненасыщенные (ПНЖК) жирные кислоты. В НЖК все атомы углерода соединены между собой одинарными ковалентными связями, остальные две связи замещены атомами водорода, в углеродной цепи МНЖК имеется одна двойная связь, а в ПНЖК – таких связей несколько.

Структура НЖК наиболее стабильна (ригидна). Клеточные мембранны и липопротеины, в состав которых входит много НЖК (или молекул липидов с НЖК), функционально менее активны. Такие липопротеиновые частицы образуют более устойчивые связи с клеточными рецепторами к липопротеинам, что способствует нарушениям в ХС-транспортной системе организма человека и развитию нарушений спектра липопротеинов плазмы крови – дислипопротеинемиям (ДЛП), способствующим развитию атеросклероза, так называемым атерогенным ДЛП.

По геометрической конфигурации молекулы ненасыщенных ЖК могут существовать в виде цис- и транс-изомеров (Рис. 1). Цис-форма более распространена в природе, особенно в растительных жирах, она более пластична, так как две части её углеводородной цепи находятся по одну сторону плоскости двойной связи (форма «ванн»). Транс-формы представляют собой менее распространённые в природе формы, в которых две части

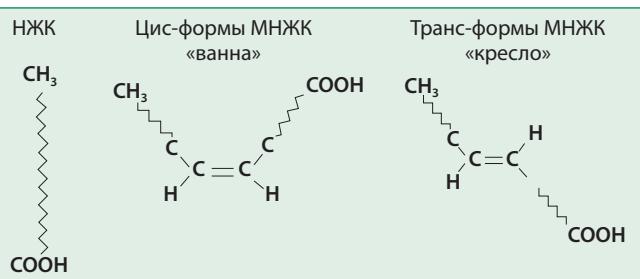


Рисунок 1. Пространственные формы МНЖК

углеводородной цепи находятся по разные стороны плоскости двойной связи (форма «кресла»). Транс-формы ЖК более ригидны и по своей вытянутости и ригидности молекул транс-формы ненасыщенных ЖК ближе к НЖК. Образуются они в природе из цис-форм растительных жиров в желудке жвачных животных, где имеется специальная система ферментов. И если в растительных жирах транс-формы ЖК отсутствуют, то их содержание в сливочном масле колеблется от 0,6% до 5%.

Существует два основных вида ПНЖК, различающихся по месту первой двойной связи. В краткой форме они обозначаются как ω -3 или n-3 (двойная связь у 3-го атома углерода) или как ω -6 или n-6 (двойная связь у 6-го атома углерода). Наиболее распространенными и функционально важными для человеческого организма являются следующие ПНЖК: линолевая (C18:2n-6), α -линопеновая (C18:3n-3), арахидоновая (C20:4n-6), эйкозапентаеновая (C20:5n-3), докозагексаеновая (C22:6n-3) кислоты.

Жирные кислоты в организме человека

В составе ТГ и ЭХС молекулы ЖК находятся в ядре липопротеиновых частиц, а в составе ФЛ молекулы ЖК представляют собой важную гидрофобную часть поверхности слоя липопротеиновой частицы. Жирные кислоты имеют решающее значение в обеспечении транспорта в водных средах гидрофобных липидов в составе всех классов липопротеинов. После гидролиза ТГ, находящихся в жировых депо, значительная часть отщепившихся от них в процессе гидролиза (липолиза) свободных, или неэтерифицированных ЖК (НЭЖК) транспортируется в плазме крови и тканевой жидкости в комплексе с альбумином, а, окисляясь в тканях, ЖК выделяют большое количество энергии. В печени большая часть ЖК утилизируется для синтеза ТГ, которые используются на сборку, в основном, частиц липопротеинов очень низкой плотности (ЛОНП).

В жировой ткани человека в составе НЖК больше всего пальмитиновой кислоты (20%), затем идут стеариновая (5%), миристиновая (3%), лауриновая (0,7%), эти жирные кислоты человек потребляет с растительными и животными жирами. Из МНЖК в жировой ткани человека больше всего олеиновой кислоты (46%), но особенно много её в оливковом масле. Из ПНЖК в

жировой ткани человека больше всего n-6 линолевой кислоты (10%), также ее много в растительных маслах: подсолнечном, кукурузном, соевом. Оптимальным считается потребление линолевой кислоты 6% от общей калорийности питания.

В организме человека линолевая кислота подвергается пролонгации (удлинению) и десатурации (уменьшению количества насыщенных связей и увеличению количества ненасыщенных связей). Из линолевой кислоты образуется n-6 арахидоновая кислота (АК), которая с участием ферментов циклоксигеназы и 5-липоксигеназы дает начало образованию биологически активных веществ: тромбоксана A₂, простагландинов и лейкотриенов серии 4, которые являются факторами, способствующими тромбообразованию и появлению воспалительных процессов.

Важным представителем семейства n-3 ПНЖК является α -линопеновая кислота, из которой в процессе пролонгации в организме человека образуются длинноцепочечные n-3 ПНЖК- эйкозапентаеновая (ЭПК) и докозагексаеновая (ДГК) жирные кислоты. Эти жирные кислоты не являются для человека незаменимыми; на их синтез расходуется 5 до 10% α -линопеновой кислоты, потребляемой с растительными маслами и содержащими их маргаринами и спредами [3]. Однако основным источником длинноцепочечных n-3 жирных кислот является жир рыбы (преимущественно морской) и морских животных. Эти длинноцепочечные n-3 ПНЖК имеют специальные функции: эйкозапентаеновая кислота (ЭПК) является предшественником биоактивных соединений – простаноидов, играющих значительную роль в регуляции кровотока и процессов тромбообразования, а также иммунных реакций, декозагексаеновая кислота (ДГК) служит важным функциональным компонентом мембран клеток ряда нервных тканей, таких как мозг, сетчатка глаза. ЭПК и ДГК (n-3) конкурируют с арахидоновой кислотой (n-6) в биологически важных реакциях, в которых из ЭПК и ДГК образуются простаноиды и лейкотриены других серий, чем из арахидоновой кислоты. Они оказывают противоположное – положительное, сдерживающее влияние на процессы тромбообразования и воспаления. Для человека источником α -линопеновой кислоты являются соевое, рапсовое и льняное масло, а также хлеб из муки грубого помола (с кусочками зерен), фрукты и овощи.

Линолевая (C 18:2, n-6) и α -линопеновая (C 18:3, n-3) ПНЖК не синтезируются в организме человека, то есть являются незаменимыми жирными кислотами для его роста, развития и сохранения здоровья.

Жирные кислоты и сердечно-сосудистые заболевания

Насыщенный (твёрдый при комнатной температуре) жир включает в свой состав преимущественно на-

сыщенные ЖК. Считается, что потребление с пищей насыщенного жира сопряжено с повышенным риском сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ, по МКБ-10 – болезней системы кровообращения [БСК]), который определяется повышением уровня в сыворотке крови общего ХС за счёт повышения уровня ХС липопротеинов низкой плотности (ХС ЛНП) [4].

В ряде эпидемиологических исследований было доказано, что повышенное потребление насыщенных жиров сопряжено как с повышенной заболеваемостью ИБС, так и с выраженной атеросклеротических поражений артерий, обнаруженных на аутопсии [5]. НЖК, особенно содержащие 12-16 атомов углерода, способствуют повышению уровня ХС ЛНП [6]. Замена твердых при комнатной температуре, преимущественно животных жиров, содержащих НЖК, жидкими, преимущественно растительными жирами, содержащими ПНЖК (ещё их называют полиеновыми ЖК) и МНЖК, приводит к снижению ХС ЛНП, но не влияет на уровень ХС антиатерогенных липопротеинов высокой плотности (ХС ЛВП). Если же насыщенные жиры заменить углеводами, то снижается как уровень ХС ЛНП, так и ХС ЛВП, а относительный показатель атерогенности спектра липопротеинов – отношение ХС ЛНП/ХС ЛВП – не изменяется или даже повышается. Поэтому диета с очень низким содержанием жиров и заменой их сложными и простыми углеводами себя не оправдала как в отношении показателей атерогенности спектра липопротеинов, так и в отношении повышения риска развития сахарного диабета. В ряде международных рекомендаций указывается желательное потребление жиров в количестве около 30% общей калорийности пищи, но из них насыщенные жиры может приходиться не более одной трети [7].

В недавно опубликованных результатах мета-анализа было показано, что влияние НЖК на заболеваемость БСК и смертность от них, особенно ишемической болезни сердца (ИБС), зависит не столько от общего количества потребляемых НЖК, сколько от их соотношения с ненасыщенными ЖК, углеводами [4]. В Исследовании Семи Стран [8] был проведен анализ причин смертности среди популяции мужчин, которым в начале исследования было 40-59 лет, за 15 лет наблюдения. Всего в исследовании участвовало 11579 человек, а число смертей составило 2288. На этой большой популяции было обнаружено, что сердечно-сосудистая смертность отрицательно коррелировала с процентом калорийности за счет МНЖК, а также с величиной отношения МНЖК/НЖК. Основной МНЖК в питании была олеиновая кислота. А наименьшей общей смертность и смертность от ИБС была в когорте людей, которые употребляли содержащее много олеиновой кислоты оливковое масло как основной источник жира [9].

В исследовании, проведенном на мужчинах, проживающих в Финляндии, Италии, Нидерландах, было показано, что среди тех, кто придерживался рекомендаций ВОЗ [10] по изменению питания для профилактики хронических неинфекционных заболеваний, в том числе БСК, включая модификацию жирового компонента пищи, смертность от БСК оказалась на 18% ниже, а общая смертность на 13% ниже, чем среди тех, кто не придерживался правил здорового питания [11]. Примечательно, что среди Европейских стран наименьшей оказалась смертность среди населения, которое придерживается Средиземноморской диеты, обогащенной ПНЖК растительного и рыбного происхождения, а также МНЖК [12].

В Лионском Диетологическом Исследовании Сердца [13], проведенном на 605 больных, перенесших инфаркт миокарда (ИМ), используемая диета была близка к средиземноморской и включала повышенное количество α -линоленовой кислоты (рапсовое масло) при снижении потребления насыщенного жира и умеренном увеличении потребления общих углеводов (преимущественно за счёт овощей и фруктов). Это было ассоциировано со снижением общей смертности на 70%, повторных острых эпизодов ИБС на 72% и снижением смертности от БСК на 76% по сравнению с группой пациентов, получавших диету, обычную для больных, перенесших ИМ. Относительный риск коронарной смерти и несмертельного ИМ в экспериментальной группе составил 0,27 ($p=0,001$) по сравнению с контрольной группой [13].

Защитный эффект α -линоленовой кислоты от развития ИБС был показан и в первичной профилактике этого заболевания [14,15].

В одномоментном исследовании, в котором участвовало более 4500 человек, была обнаружена обратная корреляция между частотой ИБС и потреблением с пищей α -линоленовой и линоловой ЖК [15].

Важной частью антиатерогенной диеты являются длинноцепочечные n-3 ЖК : ЭПК и ДГК. Они входят в состав рыбьего жира и обладают имеют целым рядом биологических эффектов: значительное снижение уровня ТГ, которое, однако, подчас сопряжено с повышением ХС ЛНП [16]. В ряде работ показано, что n-3 ПНЖК, помимо снижения уровня ТГ плазмы крови и уменьшение риска тромбоза, снижают риск аритмий сердца, улучшают эластичность артериальной стенки. Потребление в день 1-2 г n-3 жирных кислот значительно снижает риск повторного ИМ [17,18].

Исследование GISSI Prevenzione Trial продемонстрировало значительный эффект применения n-3 ПНЖК из рыбьего жира для больных с недавно перенесённым ИМ [19]. Общая смертность в течение года снизилась на 28% в сравнении с контрольной группой, риск внезапной смерти снизился на 47%, смертность от БСК на 28%. Это позволяет рекомендовать приме-

нение рыбьего жира как одного из наиболее эффективных инструментов антиатеросклеротической диеты.

Клиническая оценка потребления п-3 ПНЖК из рыбьего жира [20] показывает их высокую защитную активность против ИБС. Однако механизмы их действия полностью не ясны.

Снижение потребления насыщенного жира до уровня менее 7% обычно сопряжено с повышением потребления углеводов, особенно потребления простых (рафинированных) углеводов, а это ведёт к избыточному весу и ожирению, к инсулинорезистентности, развитию метаболического синдрома, который ассоциирован с усугублением атерогенности ДЛП в связи с повышением уровня ТГ, снижением ХС ЛВП и увеличением концентрации мелких плотных частиц в составе ЛНП [4,21]. В большом контролированном исследовании, включившем более 48 000 женщин в состоянии менопаузы, в группе сравнения потребление насыщенного жира составляло 12,4%, тогда как в группе вмешательства ниже – 9,5%, потребление ПНЖК было также ниже на 1,2%, а углеводов выше на 8,1%, через 6 лет не было обнаружено различий в частоте фатальных и не фатальных эпизодов ИБС и всех ССЗ, включая мозговой инсульт [22]. В Балтиморском Исследовании Пожилых Людей было показано, что оптимальным в отношении снижения риска сердечно-сосудистых эпизодов является питание, обогащённое овощами, фруктами и ненасыщенным ЖК [23]. Было показано, что замена насыщенного жира не углеводами, а мононенасыщенным жиром, содержащим преимущественно МНЖК, сопряжена со снижением риска ИБС у пациентов с диабетом [24].

Замена насыщенного жира полиненасыщенным, как было показано, приводит к снижению уровня общего ХС, ХС ЛНП и ХС ЛВП [25]. Насыщенные жиры, наоборот, способствуют повышению ХС ЛНП, особенно при низком потреблении ПНЖК (примерно 5% калорийности). Уровни общего ХС и ХС ЛНП, а также аполипопротеина (апо)В не различались в группах женщин, получавших питание с высоким или низким содержанием насыщенного жира, но с одинаковым отношением ПНЖК к НЖК [26]. Подобным образом количество потребляемого с пищей ХС модулирует эффекты насыщенного жира таким образом, что при низком потреблении ХС эффект насыщенного жира на ХС ЛНП минимальен в сравнении со значительным повышением ХС ЛНП при высоком содержании пищевого ХС [27].

Замена НЖК на ПНЖК в диете людей с гиперлипидемией снижает скорость продукции ХС ЛНП [28], хотя увеличение их клиренса также возможно из-за увеличения активности ЛНП-рецепторов [29]. При замене МНЖК и ПНЖК на углеводы хотя и наблюдалось небольшое снижение уровня ХС ЛВП, но при этом значительно снижалось соотношение общего ХС/ХС ЛВП [30].

В последние годы большое внимание уделяется изучению диетологических влияний на ДЛП, которая характеризуется повышенным уровнем ТГ, низкой концентрацией ХС ЛВП и повышенной концентрацией мелких плотных частиц ЛНП. Этот метаболический профиль рассматривается как главная причина высокого риска ССЗ у пациентов с метаболическим синдромом, инсулин-резистентностью и сахарным диабетом типа 2. У пациентов с гиперхолестеринемией и комбинированной гиперлипидемией снижение потребления жира < 25% при потреблении углеводов более 60% сопряжено с отрицательными изменениями в липидном профиле (с увеличением уровня ТГ и снижением ХС ЛВП) без снижения ХС ЛНП [31]. Эти отрицательные эффекты на ХС ЛВП и ТГ могут противодействовать положительному действию снижения потребления пищевого жира на ССЗ у мужчин [32]. Поскольку ХС ЛВП и ТГ являются сильнейшими факторами риска у женщин, такие изменения липидного профиля служат предикторами увеличения у них частоты ИБС [33].

В ряде исследований, в которых снижение веса тела достигалось диетой с очень низким содержанием углеводов, было обнаружено, что концентрация ХС ЛНП и величина отношения общего ХС/ХС ЛВП не увеличивались, несмотря на высокое потребление насыщенного жира [33]. Снижение потребления углеводов при стабильном весе тела сопровождалось снижением величины отношения общего ХС/ХС ЛВП и апо В, а также массы мелких плотных частей ЛНП. Потеря веса без снижения потребления углеводов приводила к таким же изменениям [8].

Частицы ЛНП и ЛВП разного размера и состава формируются в ходе многих метаболических реакций, наиболее мелкие и плотные частицы ЛНП в большей степени вовлечены в патогенез БСК, обусловленных атеросклерозом, чем большие частицы ЛНП [34]. Снижение уровня ХС ЛНП, которое имеет место при снижении потребления насыщенного жира, по-видимому, происходит за счёт наиболее крупных частиц в пределах класса ЛНП [35]. В противоположность этому высокое потребление насыщенного жира способствует повышению концентрации крупных, более обогащённых холестерином частиц ЛНП [8].

Состав пищевых ЖК влияет на жирнокислотный состав липопротеиновых частиц. Так, отношение ПНЖК/НЖК в поверхностном монослое частиц ЛНП было выше после еды, обогащённой полиненасыщенным жиром, чем после еды, обогащённой насыщенным жиром [36].

В проспективных эпидемиологических исследованиях было обнаружено, что у мужчин риск мозгового инсульта сопряжён с содержанием НЖК и МНЖК в эфирах ХС липопротеинов плазмы крови. На основании этих данных было сделано заключение, что повышенное потребле-

ние этих ЖК может оказывать влияние на риск БСК путём изменения жирнокислотного состава эфиров ХС [37].

Результаты изучения взаимоотношений между метаболизмом ТГ и ответной реакцией ЛНП на изменение диеты свидетельствуют о том, что потребление насыщенных жиров увеличивает содержание ХС ЛНП у лиц с нормотриглицеридемией, но не с гипертриглицеридемией [38].

В детерминации ответа на потребление насыщенного жира могут участвовать генетические факторы [39,40]. Среди таких факторов изоформа апоE4, которая ассоциируется с повышенным уровнем в плазме крови ХС ЛНП по сравнению с более распространённой изоформой апоE3, является предиктором большего снижения ХС ЛНП в ответ на модификацию диеты [39,40].

Что касается влияния пищевых ЖК на уровень артериального давления (АД), то на здоровых людях было установлено, что потребление МНЖК снижает АД, тогда как повышенное потребление НЖК не сопровождается изменением АД [41].

В выборке из популяции без сахарного диабета была обнаружена положительная ассоциация между потреблением насыщенного жира и развитием гиперинсулинемии [42].

Данные, полученные на макрофагальных клетках животных и человека, показали, что насыщенные, но не ненасыщенные жиры могут активировать ядерный фактор κB (NF-κB), экспрессию циклоксигеназы 2 (COX 2), а также других маркёров воспаления, включая интерлейкин-6 и фактор-α некроза опухоли (TNF-α), т.е. вызвать эффект, медиатором которого является Toll-like рецептор [43,44]. Провоспалительные эффекты НЖК показаны и в других исследованиях. Потребление олеиновой кислоты (МНЖК) ассоциировалось со снижением уровня провоспалительных факторов – интерлейкина-6 и Е-селектина по сравнению с их уровнем при потреблении НЖК [45]. Кроме того, показано, что оливковое масло, основным компонентом которого являются МНЖК, не вызывает активации NF-κB, как это происходит при потреблении сливочного масла [46].

Насыщенный жир может также влиять на функции сосудов, поскольку он способствует селективному проникновению ХС в артериальную стенку, в результате чего ускоряется атерогенез [47]. Потребление насыщенного жира нарушает противовоспалительные свойства ЛВП и функции эндотелия [48]. Противовоспалительные свойства кокосового масла могут быть обусловлены высоким содержанием в нём витамина Е [49].

Таким образом, результаты клинических исследований не дали оснований считать отрицательными эффектами НЖК влияние на другие факторы риска ССЗ, кроме снижения ХС ЛНП и общего ХС.

Замена насыщенных жиров на мононенасыщенные по сравнению с заменой их на углеводы ведёт к сни-

жению величины отношения ХС ЛНП к ХС ЛВП, что свидетельствует о снижении атерогенных свойств системы липопротеинов плазмы крови.

Транс-изомеры жирных кислот

Сливочное масло является излюбленным жиром современного населения, и даже по совету врача людям с высоким риском БСК часто трудно заменить его жидкими растительными жирами, хотя во многих исследованиях было показано, что его потребление способствует повышению уровня ХС крови [50]. Поэтому в середине прошлого века началось производство маргаринов из растительных жиров, содержащих преимущественно ПНЖК и МНЖК, которые подвергали гидрогенизации – пропусканию через них водорода при высокой температуре. В результате этого происходит обычно частичное насыщение водородом двойных связей между атомами углерода, что в конечном счёте придаёт жировому продукту более густую консистенцию, похожую на сливочное масло, так как сначала получают полуфабрикат – саломас, а уже эмульсионный продукт похож на сливочное масло. Однако при этом процессе могут происходить изменения пространственной структуры изомеров ненасыщенных жирных кислот: они переходят из более распространенной в природе цис-формы в транс-форму. Транс-формы ненасыщенных жирных кислот в системе обмена липопротеинов ведут себя подобно НЖК. Содержащие их липопротеиновые частицы образуют более стабильные (риgidные) связи с рецепторами к липопротеинам, нарушая их функциональные свойства в ХС-транспортной системе. Поэтому наряду с НЖК с повышенным риском ИБС сопряжено потребление транс-изомеров ненасыщенных жирных кислот [51].

Согласно рекомендациям ВОЗ, диета, направленная на снижение атерогенных показателей системы липопротеинов, должна содержать ограниченное количество НЖК (9-10%) и транс-форм ненасыщенных ЖК (<1%), а также холестерина (<300 мг/день) [10]. Потребление транс-форм ЖК в Западноевропейских странах колеблется, в среднем, от 0,5% до 2,0% общей калорийности питания, составляя 1,6 - 5,4 г/день. Самым низким является потребление транс ЖК в Средиземноморских странах, которые известны наименьшей в Европе смертностью от ИБС [52,53]. В известном эпидемиологическом Исследовании Семи Стран [8] была показана прямая связь потребления насыщенных и транс-изомеров ЖК со смертностью от ИБС.

Одним из источников транс-форм ЖК для человека могут являться маргарины, изготовленные с использованием гидрогенизованных жиров - жиров, полученных с использованием технологии гидрогенизации – обработки водородом при высокой темпера-

туре ненасыщенных ЖК растительных масел, что может вести к образованию разной степени насыщения двойных связей, что сопровождается образованием разного количества трансизомеров ЖК. В изготовленных таким способом маргаринах может содержаться значительное количество – максимально до 40-60% – транс-ЖК. В противоположность маргаринам, изготовленным с использованием частично гидрогенизованных жидких растительных масел, атерогенность которых обусловлена сочетанием НЖК и транс-форм ЖК, не обладают атерогенностью те маргарины, которые производятся с использованием жиров, полученных по новой технологии – без гидрогенизации. Альтернативной технологией получения жиров для производства маргаринов на основе растительных масел является механическое перемешивание и переэтерификация, жидких и твердых растительных жиров, при которых трансформ ненасыщенных жирных кислот не образуется [54].

Содержание атерогенных транс-изоформ ненасыщенных жирных кислот (транс-ЖК) в 100 г сливочного масла колеблется в пределах 0,6-5%, в спредах, изготовленных с использованием жидких растительных масел, подвергнутых частичной гидрогенизации, – 8-40%, а в спредах, изготовленных с использованием жиров, полученных методом переэтерификации растительных масел, (спреды компании Unilever) – <0,1%.

Примером таких спредов являются Rama Vitality, Rama Olivio и Rama Light. Таким образом, маргарины и спреды, изготовленные из жиров, полученных методом переэтерификации жидких растительных масел (подсолнечное, рапсовое, кукурузное) с твердыми, но тоже растительными жирами (пальмовым, пальмоядровым) отличаются от сливочного масла отсутствием трансизомеров ЖК, их жирнокислотный состав включает НЖК, МНЖК и ПНЖК, что отвечает требованиям к «здоровым» жировым продуктам, которые можно широко использовать в антиатерогенных диетах. Вероятно, появлению интереса потребителей к использованию таких маргаринов без транс-ЖК содействовало бы помещение на этикетках жировых продуктов данных не только о содержании ХС, но и транс-форм жирных кислот.

Транс-изомеры значительно повышают уровень общего ХС и ХС ЛНП, а также снижают уровень ХС ЛВП [30,55]. Mensink и соавт. [30] по результатам проведенного ими мета-анализа 60 рандомизированных контролированных исследований эффектов различных жирных кислот на уровень в сыворотке крови атерогенного ХС ЛНП вывели следующую формулу:

$$\text{ХС ЛНП} = (0,032 \times \Delta \text{НЖК \%K}) + (-0,009 \times \Delta \text{МНЖК \%K}) + (-0,019 \times \Delta \text{ПНЖК \%K}) + (0,040 \times \Delta \text{трансЖК \%K});$$

где Δ обозначает изменения в потреблении ЖК в % от суточной калорийности (К).

Эти эффекты делают транс-изомеры наиболее атерогенными среди всех видов ЖК. Доказано, что по-

требление транс-изомеров ЖК в составе как животного источника – сливочного масла, так и промышленных источников (маргаринов, изготовленных методом гидрогенизации), повышает риск развития и прогрессирования ИБС [56].

Для уменьшения потребления транс-изомеров необходимо уменьшить производство и потребление маргаринов и спредов, созданных из гидрогенизованных жиров, сливочное масло и жирные молочные продукты. Альтернативой являются молоко и молочные продукты со сниженной жирностью, мягкие маргарины (спреды), изготовленные из жиров, полученных по новой технологии переэтерификации, не имеющие во все или имеющие незначительное количество трансизомеров ЖК. Однако до настоящего времени по Госту в России допускается содержание транс-изомеров в спредах до 8%.

Мета-анализ связи пищевых компонентов и риска острых эпизодов ИБС

При мета-анализе 16 проспективных когортных исследований [56] было показано, что в части из них была выявлена значимая положительная связь между количеством потребляемого насыщенного жира и эпизодами ИБС, однако после введения статистических правок на ряд известных факторов риска эта положительная связь нивелировалась (относительный риск = 1,07). Эти данные согласуются с заключениями, приведенными в недавнем аналитическом обзоре результатов многих многоцентровых исследований, построенных по принципам доказательной медицины, в которых установлены взаимоотношения относительного риска острых эпизодов ИБС с характером и отдельными факторами питания [57]. В этот обширный аналитический обзор данных, показывающих причинную связь между факторами питания и наступлением острых эпизодов ИБС, были включены результаты системного мета-анализа опубликованных в мировой научной литературе (по данным MEDLINE) результатов 223 проспективных когортных исследований + 56 рандомизированных контролированных программ. В статистическом анализе изучаемых взаимосвязей были использованы высокие многосторонние критерии их достоверности.

На рисунке 2 показано, что по результатам когортных исследований самым высоким показателем относительного риска острых эпизодов ИБС (ИМ) обладают трансизомеры ЖК. Не обнаружено сдвигов относительного риска эпизодов ИБС в худшую или лучшую сторону в зависимости от общего потребляемого количества НЖК и ПНЖК, но значительно сдвигает в сторону снижения относительного риска эпизодов ИБС потребление длинноцепочечных н-3 ПНЖК (ЭПК, ДГК).

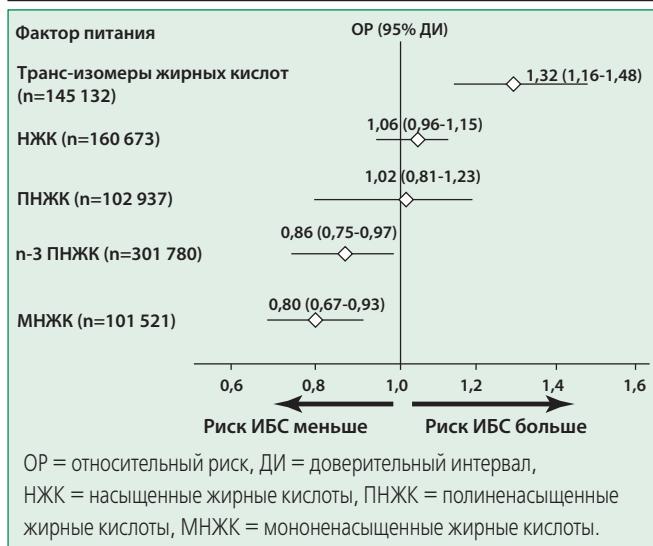


Рисунок 2. Достоверная связь потребления жировых нутриентов с относительным риском острых эпизодов ИБС (результаты когортных исследований)

Суммирующие результаты 223 когортных проспективных и 56 рандомизированных контролируемых исследований свидетельствуют о следующих доказанных для всех проанализированных исследований влияниях пищевых факторов на риск острых эпизодов ИБС:

«Защитные» факторы: МНЖК, овощи, орехи, «средиземноморский» и «благоразумный» тип питания, рыба, морские н-3 ПНЖК, фолаты, цельнозерновые злаковые, пищевые витамины Е, С, бета-каротин, алкоголь в малых дозах, фрукты и клетчатка.

«Вредные» факторы: трансизомеры жирных кислот, пища, обогащённая углеводами с высоким гликемическим индексом, «западный» тип питания. Характеристика типов питания представлена в таблице 1.

Заключение

Влияние значительной доли (>10%) пищевых насыщенных ЖК в общей калорийности питания, усугубляющее развитие БСК, обусловленных атеросклерозом, опосредуется, в основном, через повышение содержания в плазме крови общего ХС за счёт повышения ХС ЛНП и зависит не столько от общего количества потребляемого жира, сколько от сочетания НЖК с другими пищевыми компонентами, в том числе потребления с пищевой ХС, углеводов (особенно простых с высоким гликемическим индексом) состава других жирных кислот потребляемого жира. Сочетание в пищевом жире НЖК с ПНЖК и МНЖК значительно уменьшает атерогенное действие НЖК, тогда как сочетание НЖК с транс-изоформами ЖК и высоким содержанием ХС резко усугубляет их негативное влияние на риск развития БСК и острых эпизодов БСК. Регулирование «хорошего» состава пищевых жиров возможно при использовании современной технологии производства маргаринов из растительных жиров, которые не содержат ХС. Получается: и с использованием технологии переэтерификации растительных жидкких (подсолнечное и др.) масел и растительных твёрдых жиров (пальмового, пальмоядрового). В результате получается спред, близкий по вкусу сливочному маслу, но отвечающий всем требованиям состава хорошего «премиум класса» диетического антиатерогенного жирового продукта (табл. 2). Идеоло-

Таблица 1. Достоверная связь типа диеты с относительным риском острых эпизодов ИБС (результаты когортных исследований)

ТИП ДИЕТЫ	Основные компоненты диеты	n	Относительный риск ИБС OP (95% ДИ)
Западная	↑ гастрономия мясная, мясо красное, масло сливочное, жирные молочные продукты, яйца, рафинированные зерновые	121 208	1,33 (0,86-1,39)
Благоразумная	↑ овощи, фрукты, бобовые, рыба и другие морские продукты цельнозерновые	121 208	0,84 (0,70-1,07)
Средиземноморская	↑ МНЖК/НЖК, овощи, бобовые, фрукты, орехи, сыр, йогурт, рыба, цельнозерновые	66 337	0,63 (0,53-0,72)

Таблица 2. Содержание жирных кислот и холестерина в 100 г продукта

Продукт	Жирные кислоты, г			Холестерин, мг
	НЖК	МНЖК	ПНЖК	
Животные жиры:				
• масло сливочное	50	27	1	190
• свиной жир	40	45	1	100
Спреды (технология без гидрогенизации – переэтерификация)	23-24	14-15	22-27	0
Растительные масла:				
• Подсолнечное	11	24	60	0
• Оливковое	16	67	12	0

гия и технология получения таких маргаринов ясна, они широко производятся в Западных странах и широко используются потребителем. В нашей стране только еди-

ничные производители перешли на эти технологии, и расширение их производства диктуется необходимостью улучшения здоровья населения России.

Литература

- Klimov A.N., Nikul'cheva N.G. Exchange of lipids and lipoproteins and its disorders. St. Petersburg: Piter; 2000. Russian (Климов А.Н., Никульчева Н.Г. Обмен липидов и липопротеидов и его нарушения. СПб: Питер; 2000).
- Perova N.V. Lipid disorders, their diagnosis and correction. In: Oganov R.G., Fomina I.G., eds. Heart diseases. Moscow: Littera; 2006. P.125-172. Russian (Перова Н.В. Нарушения липидного обмена, их диагностика и коррекция. В Оганов Р.Г., Фомина И.Г., редакторы. Болезни сердца. М.: Литтера; 2006. С.125-172).
- Gertser H. Can adults adequately convert alpha-linolenic acid to eicosapentaenoic acid and docosahexaenoic acid. *Intern J Vit Nutr Res* 1998;68:159-173.
- Siri-Tarino PW, Sun Q, Hu FB, and Krauss RM. Saturated fat, carbohydrate, and cardiovascular disease. *Am J Clin Nutr* 2010;91:502-509.
- Coronary heart disease: reducing the risk. The scientific background for primary and secondary prevention of coronary heart disease. A worldwide view prepared by International Task Force for Prevention of Coronary Heart Disease in cooperation with the International Atherosclerosis Society. *Nutr Metab Cardiovasc Dis* 1998; 8:205-272.
- Clarke R., Frost C., Collins R. et al. Dietary lipids and blood cholesterol: quantitative meta-analysis of metabolic ward studies. *Br Med J* 1997; 314:112-117.
- Prevention of coronary heart disease in clinical practice. Recommendations of the second joint Task Force of European and other Societies on Coronary Prevention. *Eur Heart J* 1998; 19:1434-1503.
- Kromhout D., Menotti A., Bloemberg B. et al. Dietary saturated and trans fatty acids and cholesterol and 25-year mortality from coronary heart disease: The Seven Countries Study. *Prev Med* 1995; 24:308-315.
- Keys A., Menotti A., Karvonen M.J. et al. The diet and 15 – year death rate in the Seven Countries Study. *Am J Epidemiol* 1986; 124:903-915.
- WHO: Diet, nutrition and prevention of chronic diseases. Report of WHO Study Group. WHO Technical Report Series 916. Geneva: WHO; 2003.
- Huijbregts P., Feskens E., Räsänen L. et al. Dietary pattern and 20 year mortality in elderly men in Finkland, Italy and the Netherlands: Longitudinal cohort study. *Br Med J* 1997;315:13-17.
- Trichopoulou A., Kouris-Blazos A., Wahlqvist ML et al. Diet and overall survival in elderly people *Br Med J* 1995;311:1457-1460.
- De Lorgeril M., Salen P., Martin JL., et al. Mediterranean diet, traditional risk factors, and the rate of cardiovascular complications after myocardial infarction: final report of the Lion Diet Heart Study. *Circulation* 1999;99:779-785.
- Pietinen P., Ascherio A., Korhonen P., et al. Intake of fatty acids and risk of coronary heart disease in a cohort of Finnish men. *Am J Epidemiol* 1997;145:876-887.
- Djousse L., Pankow JS., Eckfeldt JH., et al. Relation between dietary linolenic acid and coronary artery disease in the National Heart, Lung and Blood Institute Family Heart Study. *Am J Clin Nutr* 2001;74:612-619.
- Mori T.A., Beilin L.J. Long-chain omega 3 fatty acids, blood lipids and cardiovascular risk reduction. *Current Opinion in Lipidology* 2001, 12:11-17
- Hornstra G. Influence of dietary fat type on arterial thrombosis tendency. *J Nutr Health and Ageing* 2001;5:160-166.
- GISSI-Prevenzione Investigators (Gruppo Italiano per le Studio della Sopravvivenza ne'infarto miocardico). Dietary supplementation with n-3 polyunsaturated fatty acids and vitamin E after myocardial infarction: results of the GISSI-Prevenzione trial. *Lancet* 1999;354:447-455.
- GISSI Prevenzione Trial. *Circulation* 2002; 105:1897-1903.
- Din J.N. Omega 3 fatty acids and cardiovascular disease – fishing for natural treatment. *BMJ* 2004;328:30-35.
- Parks E.J., Hellerstein M.K. Carbohydrate-induced hypertriglycerolemia: historical perspective and review of biological mechanisms. *Am J Clin Nutr* 2000;71:412-433.
- Howard B.V., Van Horn L., Hsia J., et al. Low-fat dietary pattern and risk of cardiovascular disease: the Women's Health Initiative Randomized Controlled Dietary Modification Trial. *JAMA* 2006;295:655-666.
- Tucker K.L., Hallfrisch J., Qiao N., Muller D., Andres R., Fleg J.L. The combination of high fruit and vegetable and low saturated fat intakes is more protective against mortality in aging men than is either alone: the Baltimore Longitudinal Study of Aging. *J Nutr* 2005;135:556-561.
- Mensink R.P., Katan M.B. Effect of dietary fatty acids on serum lipids and lipoproteins: a meta-analysis of 27 trials. *Arterioscler Thromb* 1992;12: 911-919.
- Holdson L., Skeaff C.M., Chisholm W.A. The effect of replacing dietary saturated fat with polyunsaturated or monounsaturated fat on plasma lipids in free-living young adults. *Eur J Clin Nutr* 2001;55:908-915.
- Muller H., Lindman A.S., Brantsaeter A.L., Pedersen J.I. The serum LDL/HDL cholesterol ratio is influenced more favorably by exchanging saturated with unsaturated fat than by reducing saturated fat in the diet of women. *J Nutr* 2003;133:78-83.
- Fielding C.J., Havel R.J., Todd K.M., et al. Effects of dietary cholesterol and fat saturation on plasma lipoproteins in an ethnically diverse population of healthy young men. *J Clin Invest* 1995;95:611-618.
- Cortese C., Levy Y., Janus E.D., et al. Modes of action of lipid-lowering diets in man: studies of apolipoprotein B kinetics in relation to fat consumption and dietary fatty acid composition. *Eur J Clin Invest* 1983;13:79-85.
- Shepherd J., Packard C.J., Grundy S.M., Yeshurun D., Gotto A.M., Taunton O.D. Effects of saturated and polyunsaturated fat diets on the chemical composition and metabolism of low density lipoproteins in man. *J Lipid Res* 1980;21:91-99.
- Mensink R.P., Zock P.L., Kester A.D., Katan M.B. Effects of dietary fatty acids and carbohydrates on the ratio of serum total to HDL cholesterol and on serum lipids and apolipoproteins: a meta-analysis of 60 controlled trials. *Am J Clin Nutr* 2003;77:1146-1155.
- Grundy S.M. Atherogenic dyslipidemia associated with metabolic syndrome and insulin resistance. *Clin Cornerstone* 2006;8(suppl 1):S21-27.
- Knopp R.H., Retzlaff B., Walden C., et al. One-year effects of increasingly fat-restricted, carbohydrate-enriched diets on lipoprotein levels in free-living subjects. *Proc Soc Exp Biol Med* 2000;225:191-199.
- Sacks F.M., Katan M. Randomized clinical trials on the effects of dietary fat and carbohydrate on plasma lipoproteins and cardiovascular disease. *Am J Med* 2002;113(suppl 9B):13S-24S.
- Berneis K.K., Krauss R.M. Metabolic origins and clinical significance of LDL heterogeneity. *J Lipid Res* 2002;43:1363-1379.
- Dreon D.M., Fernstrom H.A., Campos H., et al. Change in dietary saturated fat intake is correlated with change in mass of large low-density-lipoprotein particles in men. *Am J Clin Nutr* 1998;67:828-836.
- Callow J., Summers L.K., Bradshaw H., Frayn K.N. Changes in LDL particle composition after the consumption of meals containing different amounts and types of fat. *Am J Clin Nutr* 2002;76:345-350.
- Wiberg B., Sundstrom J., Arnlov J., et al. Metabolic risk factors for stroke and transient ischemic attacks in middle-aged men: a community-based study with long-term follow-up. *Stroke* 2006;37:2898-2903.
- Knopp R.H., Fish B., Dowdy A., et al. A moderate-fat diet for combined hyperlipidemia and metabolic syndrome. *Curr Atheroscler Rep* 2006;8: 492-500.
- Ordovas J.M., Lopez-Miranda J., Mata P., et al. Gene-diet interaction in determining plasma lipid response to dietary intervention. *Atherosclerosis* 1995;118(suppl): S11-27.
- Dreon D.M., Fernstrom H.A., Miller B., Krauss R.M. Apolipoprotein E isoform phenotype and LDL sub-class response to a reduced-fat diet. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1995;15:105-111.
- Rasmussen B.M., Vessby B., Uusitupa M., et al. Effects of dietary saturated, monounsaturated, and n-3 fatty acids on blood pressure in healthy subjects. *Am J Clin Nutr* 2006;83:221-226.
- Marshall J.A., Bessesen D.H., Hamman R.F. High saturated fat and low starch and fibre are associated with hyperinsulinaemia in a non-diabetic population: the San Luis Valley Diabetes Study. *Diabetologia* 1997;40: 430-438.
- Shi H., Kokoeva M.V., Inouye K., et al. TLR4 links innate immunity and fatty acid-induced insulin resistance. *J Clin Invest* 2006;116:3015-3025.
- Lee J.Y., Sohn K.H., Rhee S.H., Hwang D. Saturated fatty acids, but not unsaturated fatty acids, induce the expression of cyclooxygenase-2 mediated through Toll-like receptor 4. *J Biol Chem* 2001;276: 16683-16689.
- Baer D.J., Judd J.T., Clevidence B.A., Tracy R.P. Dietary fatty acids affect plasma markers of inflammation in healthy men fed controlled diets: a randomized crossover study. *Am J Clin Nutr* 2004;79:969-973.
- Bellido C., Lopez-Miranda J., Blanco-Colio L.M., et al. Butter and walnuts, but not olive oil, elicit post-prandial activation of nuclear transcription factor kappaB in peripheral blood mononuclear cells from healthy men. *Am J Clin Nutr* 2004;80:1487-1491.
- Seo T., Qi K., Chang C., et al. Saturated fat-rich diet enhances selective uptake of LDL cholesterol esters in the arterial wall. *J Clin Invest* 2005; 115:2214-2222.
- Nicholls S.J., Lundman P., Harmer J.A., et al. Consumption of saturated fat impairs the anti-inflammatory properties of high-density lipoproteins and endothelial function. *J Am Coll Cardiol* 2006;48:715-720.
- Masterjohn C. The anti-inflammatory properties of safflower oil and coconut oil may be mediated by their respective concentrations of vitamin E. *J Am Coll Cardiol* 2007;49:1825-1826.
- Travisan M., Krogh V., Freudenheim J., et al. Consumption of olive oil, butter and vegetable oils and coronary heart disease risk factors. *JAMA* 1990; 263:688-692.
- Ocke M., Oomen C., Feskens E., et al. Association between trans fatty acid intake and 10-year risk of coronary heart in the Zutphen Elderly Study: A prospective population-based study. *Lancet* 2001;357:746-775.
- Van Poppel G., on behalf of the TRANSFAIR Study Group. Intake of trans fatty acids in western Europe: The TRANSFAIR Study. *Lancet* 1998, 351:1099.
- Keys A. Mediterranean diet and public health: personal reflections. *Am J Clin Nutr* 1995, 61:1321S-1323S.
- Zevenbergen H., de Bree A., Zeelenberg M. et al. Foods with high fat quality are essential for healthy diets. *Ann Nutr Metab* 2009;54(suppl 1):15-24.
- Katan M.B. Trans fatty acids and plasma lipoproteins. *Nutrition Reviews*, 2000, 58: 188-191.
- Siri-Tarino P.W., Sun Q., Hu F.B., Krauss R.M. Meta-analysis of prospective cohort studies evaluating the association of saturated fat with cardiovascular disease. *Am J Clin Nutr* 2010;91:535-546.
- Mente A., de Koning L., Shannon H.S., Anand S.S. A systematic review of the evidence supporting a causal link between dietary factors and coronary heart disease. *Arch Intern Med* 2009;169: 659-669.

Поступила 16.09.2011
Принята в печать 28.10.2011

АКТУАЛЬНЫЕ ВОПРОСЫ КЛИНИЧЕСКОЙ ФАРМАКОЛОГИИ

АНТИТРОМБОТИЧЕСКАЯ ТЕРАПИЯ ПРИ ФИБРИЛЛЯЦИИ ПРЕДСЕРДИЙ: СОВРЕМЕННЫЕ ПОДХОДЫ И БЛИЖАЙШИЕ ПЕРСПЕКТИВЫ

Я.П. Довгалевский, Л.Е. Кувшинова*, И.В. Грайфер, Н.В. Фурман, П.Я. Довгалевский

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

Антитромботическая терапия при фибрилляции предсердий: современные подходы и ближайшие перспективы

Я.П. Довгалевский, Л.Е. Кувшинова*, И.В. Грайфер, Н.В. Фурман, П.Я. Довгалевский

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

Освещены современные данные и перспективы антитромботической терапии у больных фибрилляцией предсердий (ФП). Приведены данные последних отечественных и зарубежных рекомендаций по профилактике тромбоэмбологических осложнений при ФП. Отдельно рассмотрены новые препараты для проведения оральной антикоагулянтной терапии, представлены сведения об их эффективности, безопасности и возможностях использования.

Ключевые слова: фибрилляция предсердий, антитромботическая терапия, оральные антикоагулянты, дабигатран, ривароксабан, апиксабан.

РФК 2011;7(5):628-636

Antithrombotic therapy in atrial fibrillation: recent approaches and near perspectives

Ya.P. Dovgalevskiy, L.E. Kuvshinova*, I.V. Graifer, N.V. Furman, P.Ya. Dovgalevskiy

Saratov Research Institute for Cardiology. Chernyshhevskogo ul. 141, Saratov, 410028 Russia

Recent data and perspectives of antithrombotic therapy in patients with atrial fibrillation (AF) are highlighted. The main statements of current Russian and international guidelines about thromboembolic events prevention in AF patients are presented. Special attention paid to new agents for oral anticoagulation therapy, last information about their efficacy, safety and potential of application.

Key words: atrial fibrillation, antithrombotic therapy, oral anticoagulants, dabigatran, rivaroxaban, apixaban.

Rational Pharmacother. Card. 2011;7(5):628-636

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author): l.e.kuvshinova@gmail.ru

Введение

Фибрилляция предсердий (ФП) является наиболее часто встречающейся в клинической практике аритмии и обуславливает 1/3 госпитализаций по поводу нарушений сердечного ритма. Распространенность ее в общей популяции составляет 0,4% и увеличивается с возрастом [1-6].

Вклад ФП в увеличение смертности и инвалидности, прежде всего, является результатом ее осложнений: тромбоэмбологических событий и развития хронической сердечной недостаточности (ХСН). По данным Фримингемского исследования, при наблюдении в течение 38 лет ХСН диагностирована у 20,6% мужчин и 26% женщин с ФП, в отсутствии ФП сердечная недостаточность была выявлена, соответственно, у 3,2% и 2,9% больных, то есть в 6-8 раз реже [7].

Значение тромбоэмболий, возникающих по вине ФП,

трудно переоценить. Ключевую роль среди них играет ишемический инсульт (ИИ), приводящий к стойкой нетрудоспособности и часто к летальному исходу. По данным Американской Ассоциации сердца, за 2011 г. ФП увеличивает риск развития инсульта в 5 раз среди всех возрастных групп по сравнению с общей популяцией [8-10]. Риск развития ИИ инсульта и системных эмболий не различается при постоянной, персистирующей или пароксизмальной ФП, поэтому форма ФП не учитывается при оценке индивидуального риска тромбоэмбологических осложнений [11-13].

Существует также корреляция между наличием ФП и тяжестью нарушения мозгового кровообращения: известно, что ФП ассоциирована с тяжелыми ишемическими инсультами и чаще приводит к смерти [14-16]. Кроме того, ФП представляет собой значимый фактор риска возникновения повторных инсультов [17].

Механизмы тромбообразования при фибрилляции предсердий

В основе тромбоэмбологических осложнений ФП лежит образование тромбов в полости левого предсердия, которое является результатом комплекса патофизиологических механизмов [18].

Дискоординированная контрактильная деятельность предсердий способствует стазу крови в полости левого предсердия и более всего в ушке левого предсердия (УЛП), где локализуются практически 90% образующихся тромбов [19]. На фоне ФП увеличивает-

Сведения об авторах:

Довгалевский Яков Павлович – д.м.н., заведующий лабораторией атеросклероза и хронической ишемической болезни сердца Саратовского НИИ кардиологии
Кувшинова Лидия Евгеньевна – ординатор Саратовского НИИ кардиологии
Грайфер Ирина Вячеславовна – аспирант Саратовского НИИ кардиологии
Фурман Николай Викторович – к.м.н., заведующий лабораторией неотложной кардиологии Саратовского НИИ кардиологии
Довгалевский Павел Яковлевич – д.м.н., профессор, директор Саратовского НИИ кардиологии

ся концентрация С-реактивного белка – маркера воспаления, повышается уровень D-димера, фибриногена (маркеров тромбообразования и гиперкоагуляции), уровень маркеров повреждения эндотелия (Р-селектин, фактор Виллебранда), активируются тромбоциты [13, 18, 21-23].

Локальные факторы в виде снижения скорости кровотока в левом предсердии и в УЛП, с одной стороны, а также системная гиперкоагуляция, активация воспаления, эндотелиальная дисфункция, с другой, являются ведущими механизмами тромбообразования при ФП [18, 24]. На этом фоне не вызывает сомнений необходимость проведения антитромботической терапии (ATT) у пациентов с ФП, направленной на предупреждение тромбообразования, профилактику тромбоэмбологических осложнений и, таким образом, на снижение риска ИИ.

Антитромботическая терапия

Антитромботическая терапия является одним из основных направлений терапии при ФП, согласно современным российским и зарубежным рекомендациям [1-3].

Гипокоагуляция, достигаемая применением антитромботических препаратов, сопряжена с риском геморрагических осложнений, поэтому при назначении ATT тому или иному больному каждый раз необходимо руководствоваться соотношением риска развития побочных эффектов и пользы от ее проведения. На сего-

дняшний день ATT назначается на основании оценки индивидуального риска развития ИИ и других тромбоэмбологических событий с использованием различных шкал CHADS₂ и CHA₂DS₂-VASc [1, 25, 26].

Шкала CHADS₂ используется для первоначального определения риска ИИ. Если сумма баллов по шкале CHADS₂ ≥ 2, то рекомендуется применение оральных антикоагулянтов (МНО 2,0-3,0). При CHADS₂ < 2 необходимо проводить оценку дополнительных факторов риска с использованием шкалы CHA₂DS₂-VASc (табл. 1).

Важно подчеркнуть, что при выборе тактики ATT решающее значение придается индексу риска, а не форме ФП, так как риск инсульта у пациентов с разными формами ФП, как уже было отмечено ранее, не имеет достоверных отличий и определяется совокупностью факторов риска [11-13].

В арсенале средств длительной ATT долгое время присутствовали ацетилсалициловая кислота (АСК) и антигистамины витамина К (АВК) – варфарин, аценокумарол, фенпрокумон, фенилин. В дальнейшем речь пойдет о варфарине как о наиболее часто применяемом препарате из группы АВК.

Эффективность антитромбоцитарных препаратов в профилактике ИИ у больных ФП изучалась в 8 рандомизированных исследованиях [1, 27]. АСК сравнивали с плацебо или с отсутствием терапии, при этом использование АСК привело к недостоверному снижению частоты инсульта на 19%.

Таблица 1. Шкала CHA₂DS₂-VASc

Основные факторы риска	Клинически значимые неосновные факторы риска
• инсульт, ТИА или системная эмболия в анамнезе	• сердечная недостаточность или умеренная/выраженная систолическая дисфункция левого желудочка (ФВ<40%)
• возраст ≥ 75 лет	• артериальная гипертония
	• сахарный диабет
	• женский пол
	• возраст 65-74 года
	• заболевание сосудов*
Факторы риска	Баллы
Сердечная недостаточность/дисфункция ЛЖ	1
Артериальная гипертония	1
Возраст ≥ 75 лет	2
Сахарный диабет	1
Инсульт/ТИА/тромбоэмболия	2
Заболевание сосудов*	1
Возраст 65-74 года	1
Женский пол	1
Максимальное значение	9
Уровень риска	Баллы
Низкий риск	0
Средний риск	0-1
Высокий риск	≥ 2

*Инфаркт миокарда в анамнезе, заболевания периферических артерий, признаки атеросклеротической бляшки в аорте

По данным мета-анализа 4 рандомизированных исследований, в которых варфарин сравнивался с плацебо [AFASAK (1989), SPAF (1991), CAFA (1991), EAFT (1993)], варфарин на 64% эффективнее снижает частоту инсультов у больных ФП, повышая одновременно частоту кровотечений. В 9 рандомизированных исследованиях [AFASAK I (1989), AFASAK II (1998), SPAF II (1994), SIFA (1997), ACTIVE-W (2006), PATAF (1999), WASPO (2007), BAFTA (2007)], где сравнивались варфарин и антитромбоцитарные препараты, было продемонстрировано преимущество варфарина, который на 39% оказался эффективнее АСК в профилактике инсульта и системных эмболий при схожей частоте геморрагических осложнений [28].

Проводилось также сравнение варфарина и комбинации аспирина и клопидогрела – исследование ACTIVE-W (2006), включившее 6 706 пациентов, по результатам которого варфарин оказался на 40% эффективнее в профилактике ИИ при одинаковой частоте больших кровотечений [29].

Таким образом, в настоящее время именно АВК благодаря своей доказанной эффективности являются единственными в РФ препаратами, рекомендованными в качестве превентивной терапии ИИ у пациентов ФП высокого и среднего риска [3].

Пациентам с ФП, имеющим низкий риск развития инсульта, а также больным, имеющим противопоказания к назначению АВК, показано назначение АСК [3]. Что касается дозы АСК, в различных проведенных исследованиях она варьировалась в значительных пределах – от 50 до 1300 мг/сут, однако в дозе менее 100 мг/сут терапия АСК сопровождалась меньшей частотой побочных эффектов и в том числе кровотечений, чем при применении более высоких доз. Учитывая, что АСК в дозе 75 мг/сут почти полностью ингибитирует агрегацию тромбоцитов, а в дозе более 100 мг/сут (в ряде исследований 1 300 мг/сут) терапия АСК сопровождается увеличением частоты побочных эффектов, прежде всего кровотечений, ее рекомендуемая доза составляет 75–100 мг/сут [1,30].

Для определения риска кровотечений как ожидаемого побочного эффекта при применении антитромботических препаратов у больных ФП также разрабатывались различ-

ные шкалы [31]. В настоящее время разработан новый простой индекс риска кровотечений HAS-BLED: артериальная гипертония, нарушение функции почек/печени (по 1 баллу), инсульт, кровотечения в анамнезе или склонность к кровоточивости, лабильное МНО, возраст >65 лет, прием лекарственных препаратов/алкоголя (по 1 баллу) [32]. Если сумма баллов по шкале HAS-BLED ≥ 3, это свидетельствует о высоком риске кровотечения у данного больного. Вероятность кровотечения должна оцениваться у каждого больного, которому планируется назначение АТТ. Высокий риск требует особой осторожности и более частого наблюдения за пациентом, особенно в начале АТТ, когда вероятность геморрагических осложнений особенно велика [1].

Антагонисты витамина К

Антикоагулянтное действие АВК, в частности варфарина, реализуется за счет блокирования витамина К-зависимых факторов свертывания крови (II, VII, IX, X) (рис.) [33]. Однако прием варфарина сопряжен с рядом трудностей в достижении адекватной степени гипокоагуляции. Варфарин обладает непредсказуемой фармакокинетикой и фармакодинамикой вследствие как генетических особенностей пациентов (определяющих наличие резистентных и гиперчувствительных к варфарину больных), так и специфики его метаболизма (выраженное лекарственное и пищевое взаимодействие) [24,34,35]. АВК характеризуются длительным началом и окончанием действия, имеют узкое терапевтическое окно, балансирующее между неэффективностью в отношении предупреждения ИИ и других тромбоэмбolicких осложнений (ТЭО) и повышенным риском геморрагических осложнений как

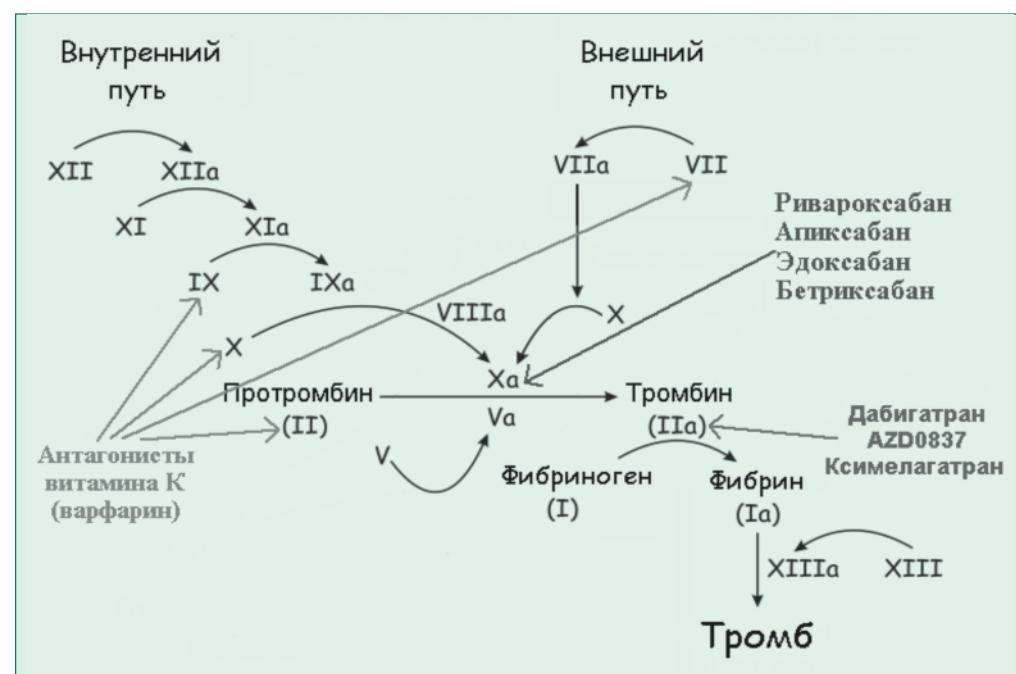


Рисунок. Механизмы действия новых пероральных антикоагулянтов

результата неадекватной гипокоагуляции. Ввиду этого эффективная и безопасная терапия варфарином требует регулярного мониторинга и коррекции дозы [13,33,36-38].

Для лабораторного контроля степени гипокоагуляции на фоне применения АВК используется унифицированный показатель – международное нормализованное отношение (МНО), – который представляет собой специально рассчитанный протромбиновый индекс [24]. Целевой диапазон МНО для больных неклапанной ФП независимо от возраста от 2,0 до 3,0 [1].

В уже упоминавшемся исследовании ACTIVE-W [29] было отражено преимущество варфарина, когда доля времени нахождения МНО в целевом диапазоне составляет более 65 %. Это сложно достижимо даже при проведении крупных международных исследований, в которых затрачиваются большие усилия по контролю МНО и дозы варфарина – в реальной клинической практике в нашей стране добиться такого результата еще более затруднительно [39-41].

Для пациента мониторинг гипокоагуляции означает необходимость наблюдения у врача, компетентного в проведении терапии АВК. Однако отсутствие должной организации помощи больным, получающим терапию варфарином (отсутствие специализированных центров, не предусмотренное стандартами оказания медицинской помощи необходимое количество определений МНО при подборе дозы варфарина и контроле терапии), приводит к нерегулярным визитам ко врачу и большому временному разрыву между измерением МНО и коррекцией дозы препарата [42]. Все эти трудности при применении непрямых антикоагулянтов зачастую приводят к отказу больных от начала или продолжения лечения, а также к тому, что даже прием варфарина, но в условиях затруднительного мониторинга, сопряжен с неэффективной гипокоагуляцией и высоким риском геморрагических событий [38,43,44].

В качестве одного из способов оптимизации лабораторного контроля при применении АВК используется модель самостоятельного контроля МНО, когда пациент после соответствующей подготовки самостоятельно определяет МНО с помощью портативных коагулометров и самостоятельно корректирует дозу варфарина. По данным проведенных исследований, такой подход приводит к снижению риска смерти на 38 %, а риска осложнений – на 90 % по сравнению с теми больными, у которых используются другие методы контроля [24,45].

Закономерно, что ограничения и трудности применения АВК для пролонгированной антитромботической терапии стимулировали исследователей к поиску альтернативных антикоагулянтов, которые бы применялись перорально в фиксированных дозировках, имели бы

предсказуемые фармакологические характеристики, низкое пищевое и лекарственное взаимодействие и не требовали, таким образом, постоянного регулярного лабораторного контроля [46,47].

Так как процесс коагуляции является каскадным и многокомпонентным, соответственно множеству возможных точек приложения и разрабатывались новые антикоагулянтные агенты. В противовес АВК, действующим сразу на комплекс факторов свертывания, новые антикоагулянты селективно блокируют активные формы отдельных факторов коагуляционного каскада (рис.) [24,46,47]. Однако наряду с разработкой препаратов, имеющих принципиально другой механизм действия, продолжаются и исследования новых представителей АВК (текарфарин) [48].

Среди многочисленных новых лекарственных веществ наиболее активно и успешно проводятся испытания ингибиторов Ха фактора (ксабанов) и прямых ингибиторов тромбина [46].

Прямые ингибиторы тромбина (фактора IIa)

Из названия этой новой группы антикоагулянтов видно, что такой точкой приложения в каскаде коагуляции для них стал ключевой фактор свертывания – тромбин. Тромбин завершает процесс образования тромба, превращая фибриноген в фибрин. Прямые ингибиторы тромбина селективно блокируют активность тромбина, предотвращая тромбообразование [24,49,50].

Первым препаратом из группы прямых ингибиторов тромбина для перорального приема стал ксимелагатран [51]. Ксимелагатран вступил в клиническую практику как средство профилактики венозных тромбоэмболий у больных после ортопедических операций. Позднее была продемонстрирована эффективность ксимелагатрана для профилактики ИИ у больных с неклапанной ФП: в исследовании SPORTIF III (2003) сравнивалась эффективность ксимелагатрана в фиксированной дозировке и варфарина в дозе, необходимой для поддержания МНО в диапазоне 2,0-3,0. Результаты исследования показали, что частота развития ИИ и системных тромбоэмболий, а также частота геморрагических осложнений в двух группах не имели значимых различий, что дало возможность считать применение ксимелагатрана для профилактики ТЭО у больных ФП весьма перспективным [52,53]. Однако выявленная в последующем гепатотоксичность ксимелагатрана, а также указания в некоторых из проведенных исследований на увеличение частоты неблагоприятных коронарных событий при приеме препарата стали причинами его отзыва с фармацевтического рынка [47,54,55].

Вторым препаратом группы прямых ингибиторов тромбина, явившимся достойной альтернативой вар-

фарину, стал дабигатран [53,56]. Дабигатран назначаетсяperorально в виде пролекарства дабигатрана этексилата, который под действием циркулирующих в плазме эстераз быстро метаболизируется в активный дабигатран. Биодоступность дабигатрана примерно 6%, период полувыведения в среднем составляет 12-17 ч, максимальная концентрация препарата в плазме после приема внутрь достигается в течение 0,5-2 ч. Выделение дабигатрана осуществляется преимущественно почками (на 80%) [46,50,57].

Антикоагулянтный эффект дабигатрана имеет линейный дозозависимый обратимый характер, что позволяет добиться стабильной гипокоагуляции при назначении этого препарата в фиксированной дозировке, не требующей постоянной коррекции и рутинного лабораторного контроля. Препарат не метаболизируется с участием цитохромов CYP-450 и вследствие этого не имеет существенных лекарственных взаимодействий [35,58,59].

В 2009 г. опубликованы результаты крупного рандомизированного исследования RE-LY (The Randomized Evaluation of Long-Term Anticoagulation Therapy), включавшего 18 113 больных ФП, в котором сравнивалась эффективность и безопасность АТТ дабигатраном в дозе 110 мг 2 раза/день, дабигатраном в дозе 150 мг 2 раза/день и варфарином в дозе, необходимой для поддержания МНО в целевом диапазоне от 2,0 до 3,0. Результаты исследования RE-LY показали, что дабигатран в дозе 110 мг 2 раза/сут не уступал варфарину в профилактике ИИ и системных эмболий (1,69% в год в группе варфарина, 1,53% в год в группе дабигатрана), однако вызывал меньшее число геморрагических осложнений (2,71% в год для дабигатрана против 3,36% в год в группе варфарина), а в дозе 150 мг дважды/сут превосходил варфарин по эффективности (ИИ и системные эмболии 1,11% в год в группе дабигатрана), причем риск кровотечений в обеих группах не имел значимых различий [56].

Частота интра- и экстракраниальных кровотечений была меньше в обеих группах дабигатрана в сравнении с варфарином у пациентов в возрасте менее 75 лет, у больных старше 75 лет отмечено увеличение риска экстракраниальных кровотечений в обеих группах дабигатрана, при этом по частоте возникновения интракраниальных геморрагий достоверных различий не выявлено [60].

Важно отметить, что дабигатран в дозе 150 мг дважды/сут по сравнению с варфарином достоверно снижал риск смерти от всех причин. [56]. В дозе 150 мг 2 раза/сут дабигатран тем больше превосходил варфарин по эффективности в плане профилактики ИИ и системной эмболии, чем больше был риск развития ТЭО. Наиболее выраженное преимущество было отмечено среди пациентов высокого риска (3 и более баллов по

шкале CHADS₂) [61].

При первоначальной обработке данных исследования RE-LY было отмечено увеличение частоты инфаркта миокарда (ИМ) в обеих группах дабигатрана. Однако в последующем проведенный анализ ЭКГ выявил 28 так называемых «немых» инфарктов миокарда, определяемых по появлению нового патологического зубца Q на ЭКГ. После включения в анализ дополнительных данных достоверных различий в частоте ИМ между группами дабигатрана и варфарина выявлено не было [62].

Предшествующее использование АВК не отразилось на эффективности дабигатрана в обеих исследуемых дозировках [63].

Представляет большой практический интерес применение дабигатрана у пациентов, подвергающихся кардиоверсии. В рамках исследования RE-LY было произведено 1 983 кардиоверсии у 1 270 пациентов. Чреспищеводная ЭХО-КГ перед проведением кардиоверсии была выполнена у 25,5% больных в группе, получающей дабигатран в дозе 150 мг 2 раза/сут, у 24,1% в группе дабигатрана в дозе 110 мг 2 раза/сут и у 13,3% больных, получавших варфарин. Частота обнаружения тромбов в полостях сердца, успешность проведения кардиоверсии, а также частота развития ИИ в течение 30 дн после кардиоверсии достоверно не различались во всех трех группах пациентов. Эти данные свидетельствуют о сопоставимой эффективности дабигатрана с варфарином как антикоагулянта при проведении кардиоверсии [64].

Существенным преимуществом дабигатрана перед варфарином при проведении кардиоверсии является быстрое начало действия препарата [64].

Еще одно преимущество дабигатрана заключается в стабильности гипокоагуляционного эффекта, что особенно важно в течение первой нед после восстановления синусового ритма, когда риск тромбоэмбологических событий особенно высок, а титрация дозы варфарина с целью достичь терапевтического МНО часто приходится именно на этот уязвимый период и ассоциирована с нестабильностью антитромботического эффекта варфарина. Терапевтическая концентрация дабигатрана в плазме достигается в пределах 2 ч после перорального приема, тогда как применение варфарина часто требует дополнительного введения парентеральных антикоагулянтов в качестве bridge-терапии, если МНО не находится в целевом диапазоне или если пациент не получал ранее АВК.

Из представленных данных можно сделать вывод, что дабигатран обладает доказанной эффективностью в профилактике ТЭО у больных ФП и имеет ряд существенных преимуществ перед АВК. Дабигатран был зарегистрирован в странах Европы, США, Японии и вошел в Американские и Европейские рекомендации по

лечению фибрилляции предсердий как альтернатива варфарину у больных, которым показана АТТ пероральными антикоагулянтами [1, 65].

Согласно рекомендациям Европейского кардиологического общества, пациентам с низким риском кровотечений по индексу HAS-BLED дабигатран возможно назначать в дозе 150 мг два раза/день, учитывая более высокую эффективность в профилактике ИИ и системных эмболий по сравнению с варфарином, более низкую частоту интракраниальных кровотечений и сходную частоту больших кровотечений. Пациентам с более высоким риском кровотечения (индекс HAS-BLED ≥ 3) дабигатран может быть назначен в дозе 110 мг два раза/день, учитывая соизмеримую с АВК эффективность и более низкую частоту геморрагических осложнений. Больным с одним клинически значимым неосновным фактором риска по шкале CHA₂DS₂-VASc может быть назначен дабигатран в дозе 110 мг два раза/день [1, 3].

Из двух исследуемых в RE-LY режимов приема дабигатрана в США FDA (Food and Drug Administration) одобрила использование только дозы дабигатрана 150 мг 2 раза/сут. Причиной тому послужило мнение о большем значении необратимых последствий ИИ и системных эмболий, чем нефатальных экстракраниальных кровотечений [66]. FDA зарегистрировала также дозу дабигатрана 75 мг 2 раза/сут для больных с клиренсом креатинина 15-30 мл/мин, исходя из данных о фармакологических характеристиках препарата, однако такой режим приема не изучался в клинических исследованиях [30, 65].

В настоящее время продолжаются клинические испытания и других препаратов из группы прямых ингибиторов тромбина, в частности AZD0837 (II фаза), который также представляет собой пролекарство, применяется 1 раз/день и по полученным на данный момент результатам сопоставим по эффективности с варфарином, но имеет меньший риск геморрагических осложнений [67, 68].

Пероральные прямые ингибиторы фактора Xa

Антикоагулянтный эффект препаратов этой группы достигается путем блокирования перехода протромбина в тромбин [24, 69].

Наиболее активно исследуемыми среди них на данный момент являются ривароксабан, апиксабан и эдоксабан [46, 59].

Ривароксабан является наиболее изученным препаратом этой группы. Его биодоступность составляет 80%, период полувыведения от 7 до 11 ч, имеет двойной путь выведения (печень, почки) [70].

В крупном исследовании ROCKET AF (2010) (Rivaroxaban Once-daily oral direct FXa inhibition Compared

with vitamin K antagonism for prevention of stroke and Embolism Trial in Atrial Fibrillation) [71] эффективность ривароксабана в дозе 20 мг 1 раз/сут сравнивалась с эффективностью варфарина. В исследовании принимали участие 14 264 пациента с ФП. Результаты исследования показали, что ривароксабан в исследуемой дозе не уступает варфарину в дозе, корректируемой по МНО, а частота геморрагических осложнений в обеих группах не имеет статистически значимых различий. Не отмечено также и различий в частоте возникновения других побочных эффектов и развития ИМ. По результатам первых исследований было показано, что ривароксабан подавляет активность Xa фактора в течение 12 ч, и предполагался двукратный режим приема. Но затем было установлено, что образование тромбина остается подавленным в течение 24 ч после приема ривароксабана. Поэтому в клинических исследованиях III фазы ривароксабан применялся один раз/сут [72].

Апиксабан – еще один прямой селективный обратимый блокатор активированного фактора X. Период полувыведения апиксабана составляет 6-15 ч, большая часть его экскретируется с калом (около 70%), что позволяет использовать этот препарат у больных с почечной недостаточностью [46, 73, 74].

В недавно опубликованном сравнительном исследовании AVERROES (2011) [75] проводилась оценка эффективности антитромботической терапии АСК и апиксабаном. Больные с ФП, прекратившие принимать АВК или имеющие противопоказания к их назначению, были рандомизированы в две группы: группу АСК (81-324 мг/сут) и группу апиксабана (5 мг 2 раза/сут или 2,5 мг 2 раза/сут). Средний возраст пациентов составил 70 лет, средний риск ТЭО, оцененный по шкале CHADS₂, составил 2,1 в обеих группах. Исследование было завершено досрочно из-за очевидного преимущества апиксабана над аспирином.

В июне 2011 г. завершено клиническое исследование ARISTOTLE, включившее около 18 000 пациентов, посвященное сравнению эффективности апиксабана в дозе 5 мг дважды/сут со стандартной терапией АВК [76]. Согласно предварительным результатам исследования, апиксабан сопоставим по эффективности со стандартной терапией варфарином и его применение имеет схожую частоту больших кровотечений [77].

Эдоксабан – также прямой конкурентный ингибитор фактора Xa [69]. Быстро всасывается после приема внутрь, имеет биодоступность около 45%, период полувыведения 8-10 ч, преимущественно элиминируется почками [46]. В настоящее время проводится III фаза крупного рандомизированного двойного слепого исследования ENGAGE AF TIMI 48, посвященного сравнению двух доз эдоксабана (30 мг и 60 мг один раз/день) со стандартной терапией варфарином [78].

Таблица 2. Рекомендации по проведению ATT в современных российских и зарубежных рекомендациях

Уровень риска	ВНОК 2011 [3]	ESC 2010 [1]	ACC/AHA 2011 [2]			
	Характеристика	Рекомендации по ATT	Характеристика	Рекомендации по ATT	Характеристика	Рекомендации по ATT
Низкий риск	Нет факторов риска 0 баллов по шкале CHA ₂ DS ₂ -VASc	ACK 75-325 мг/сут или отсутствие ATT.	Нет факторов риска 0 баллов по шкале CHA ₂ DS ₂ -VASc	ACK 75-325 мг/сут или отсутствие ATT.	Нет факторов риска	ACK 81-325 мг/сут
Средний риск	1 клинически значимый неосновной фактор риска; 1 балл по шкале CHA ₂ DS ₂ -VASc	Оральные антикоагулянты (варфарин: МНО 2,0-3,0; или дабигатран**: в дозе 150 мг 2 р/сут при индексе HAS-BLED 0-2, в дозе 110 мг 2 р/сут при индексе HAS-BLED ≥ 3) или ACK 75-325 мг/сут. Предпочтительнее оральные антикоагулянты	1 клинически значимый неосновной фактор риска; 1 балл по шкале CHA ₂ DS ₂ -VASc	Оральные антикоагулянты (варфарин: МНО 2,0-3,0; или дабигатран**: в дозе 150 мг 2 р/сут при индексе HAS-BLED 0-2, в дозе 110 мг 2 р/сут при индексе HAS-BLED ≥ 3) или ACK 75-325 мг/сут. Предпочтительнее оральные антикоагулянты	1 фактор среднего риска*	ACK 81-325 мг/сут или оральные антикоагулянты (варфарин: МНО 2,0-3,0, целевое 2,5 или дабигатран в дозе 150 мг 2 р/сут для пациентов с сохранной функцией почек или дабигатран в дозе 75 мг 2 р/сут при клиренсе креатинина 15-30 мл/мин)
Высокий риск	1 основной фактор риска или ≥ 2 клинически значимых неосновных фактора риска; ≥ 2 балла по шкале CHA ₂ DS ₂ -VASc	Оральные антикоагулянты (варфарин: МНО 2,0-3,0 или дабигатран**: в дозе 150 мг 2 р/сут при индексе HAS-BLED 0-2, в дозе 110 мг 2 р/сут при индексе HAS-BLED ≥ 3)	1 основной фактор риска или ≥ 2 клинически значимых неосновных фактора риска; ≥ 2 балла по шкале CHA ₂ DS ₂ -VASc	Оральные антикоагулянты (варфарин: МНО 2,0-3,0 или дабигатран**: в дозе 150 мг 2 р/сут при индексе HAS-BLED 0-2, в дозе 110 мг 2 р/сут при индексе HAS-BLED ≥ 3)	Любой фактор высокого риска* или > 1 фактора среднего риска	Варфарин (МНО 2,0-3,0, целевое 2,5) или дабигатран в дозе 150 мг 2 р/сут для пациентов с сохранной функцией почек или дабигатран в дозе 75 мг 2 р/сут при клиренсе креатинина 15-30 мл/мин)

*Менее изученные или менее значимые факторы риска: женский пол, возраст 65-74 года, ишемическая болезнь сердца, тиреотоксикоз

Факторы среднего риска: возраст > 75 лет, артериальная гипертензия, сердечная недостаточность, фракция выброса ЛЖ $\leq 35\%$, сахарный диабет

Факторы высокого риска: инсульт, ТИА или эмболии в анамнезе; митральный стеноз; протезированный клапан сердца

** Если дабигатран будет зарегистрирован для профилактики инсульта у больных ФП

Среди прямых ингибиторов фактора Xa существуют также бетриксабан, разаксабан, эриксабан, LY-517717, TAK-442, YM-150, все они находятся на разных стадиях доклинических и клинических испытаний и на данный момент нет данных об эффективности их использования для профилактики ИИ и системных эмболий у больных с ФП [69,79-81].

Несмотря на многочисленные клинические исследования, на данный момент из всего многообразия вновь синтезированных препаратов пока только дабигатран включен в Американские и Европейские рекомендации по лечению фибрillationи предсердий. Нами были обобщены основные положения современных рекомендаций по проведению ATT у больных ФП (табл. 2).

Учитывая большое количество трудностей при применении АВК, сложность или невозможность лабораторного контроля, лабильность МНО у многих больных, низкую приверженность лечению для большого количества пациентов был бы весьма удобен и полезен переход с терапии АВК на прием новых антикоагулянтов и, в частности, дабигатрана, так как, согласно результатам исследования RE-LY, дабигатран в дозе 150 мг

дважды/сут превосходил по эффективности варфарин в профилактике инсульта и не вызывал при этом увеличения частоты геморрагических осложнений. Даже для пациентов, у которых регулярно осуществляется лабораторный контроль и показатели МНО стабильно находятся в целевом диапазоне, есть польза в переходе на применение дабигатрана, так как на фоне его приема возникает меньше внутричерепных кровотечений, чем при приеме варфарина [46].

Однако стоимость такого перехода от терапии АВК к использованию дабигатрана или других новых оральных антикоагулянтов достаточно высока. Несмотря на отсутствие затрат на постоянный лабораторный контроль, стоимость самого препарата значительно превысила расходы на ведение пациентов, получающих стандартную терапию АВК. Так, в США стоимость дабигатрана примерно в 20 раз превышает стоимость варфарина [46]. Однако недавно были опубликованы несколько исследований, в которых продемонстрировано преимущество дабигатрана по показателю затраты-эффективность перед варфарином. При высоком риске развития ИИ (индекс CHADS₂ ≥ 3), при индексе CHADS₂ ≥ 2

и сопровождающим высоком риске геморрагических осложнений, а также у больных с лабильным и неустойчивым МНО дабигатран в дозе 150 мг 2 раза/день оказался экономически более выгодным, чем варфарин [82-84].

Заключение

Таким образом, за последние годы появился и доказал свою эффективность целый ряд новых оральных

антикоагулянтов. Наибольшее значение среди них играют прямые ингибиторы тромбина и прямые ингибиторы Ха фактора, которые обладают совокупностью существенных преимуществ перед АВК, не требуют постоянного лабораторного контроля, имеют низкое лекарственное и пищевое взаимодействие, удобны в применении и существенно облегчают проведение длительной антитромботической терапии у больных ФП.

Литература

1. Camm A.J., Kirchhof P., Lip G.Y. et al. Guidelines for the management of atrial fibrillation: the Task Force for the Management of Atrial Fibrillation of the European Society of Cardiology (ESC). *Europace* 2010;12:1360-1420.
2. Fuster V., Rydén L.E., Cannon D.S. et al. 2011 ACCF/AHA/HRS Focused Updates Incorporated Into the ACC/AHA/ESC 2006 Guidelines for the Management of Patients With Atrial Fibrillation: A Report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *Circulation* 2011, 123:e269-e367.
3. National guidelines for diagnosis and treatment of atrial fibrillation. *Kardiovaskulyarnaya terapiya i profilaktika* 2005; 4(4) suppl 1: 1-36. Russian (Национальные рекомендации по диагностике и лечению фибрилляции предсердий. Кардиоваскулярная терапия и профилактика 2005; 4(4) приложение 1: 1-36).
4. Heeringa J., van der Kuip D.A., Hofman A. et al. Prevalence, incidence and lifetime risk of atrial fibrillation: the Rotterdam study. *Eur Heart J* 2006;27:949-953.
5. Feinberg W.M., Blackshear J.L., Laupacis A. et al. Prevalence, age distribution, and gender of patients with atrial fibrillation. Analysis and implications. *Arch Intern Med* 1995;155: 469-473.
6. Go A.S., Hylek E.M., Phillips K.A. et al. Prevalence of diagnosed atrial fibrillation in adults: national implications for rhythm management and stroke prevention: the AnTicoagulation and Risk Factors in Atrial Fibrillation (ATRIA) Study. *JAMA* 2001;285:2370-2375.
7. Benjamin E.J., Levy D., Vaziri S.M. et al. Independent risk factors for atrial fibrillation in a population-based cohort. The Framingham Heart Study. *JAMA* 1994;271(11):840-844.
8. Veronique L.R., Alan S.G., Donald M.L.-J. et al. Heart Disease and Stroke Statistics: 2011 Update: A Report From the American Heart Association. *Circulation* 2011;123:e18-e209.
9. Hart R.G., Halperin J.L. Atrial fibrillation and stroke: concepts and controversies. *Stroke* 2001;32(3): 803-8.
10. Wolf P.A., Abbott R.D., Kannel W.B. Atrial fibrillation as an independent risk factor for stroke: the Framingham Study. *Stroke* 1991;22:983-988.
11. Friberg L., Hammar N., Rosenqvist M. Stroke in paroxysmal atrial fibrillation: report from the Stockholm Cohort of Atrial Fibrillation. *Eur Heart J* 2010;31:967-975.
12. Hohnloser S.H., Pajitnev D., Pogue, J. et al. Incidence of Stroke in Paroxysmal Versus Sustained Atrial Fibrillation in Patients Taking Oral Anticoagulation or Combined Antiplatelet Therapy: An ACTIVE W Substudy. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2007; 50(22): 2156 - 2161.
13. Scholten M.F., Thornton A.S., Mekel J.M. et al. Anticoagulation in atrial fibrillation and flutter. *Europace* 2005;7(5):492-9.
14. Dulli D.A., Stanko H., Levine R.L. Atrial fibrillation is associated with severe acute ischemic stroke. *Neuroepidemiology* 2003;22:118-123.
15. Lin H.J., Wolf P.A., Kelly-Hayes M. et al. Stroke severity in atrial fibrillation. The Framingham Study. *Stroke* 1996;27:1760-1764.
16. Nieuwlaat R. et al. European Heart Survey Investigators. Atrial fibrillation management: a prospective survey in ESC member countries: the Euro Heart Survey on Atrial Fibrillation. *Eur Heart J* 2005;26:2422-2434.
17. Penado S., Cano M., Acha O. et al. Atrial fibrillation as a risk factor for stroke recurrence. *Am J Med* 2003;114:206-210.
18. Watson T., Shantsila E., Lip G.Y. Mechanisms of thrombogenesis in atrial fibrillation: Virchow's triad revisited. *Lancet* 2009;373:155-166.
19. Odell J.A., Blackshear J.L., Davies E. et al. Thoracoscopic obliteration of the left atrial appendage: potential for stroke reduction? *Ann Thorac Surg* 1996;61:565e9.
20. Cianfrocca C., Loricchio M.L., Pelliccia F. et al. C-reactive protein and left atrial appendage velocity are independent determinants of the risk of thrombogenesis in patients with atrial fibrillation. *Int J Cardiol* 2010;142(1):22-28.
21. Kumagai K., Fukunami M., Ohmori M. et al. Increased intracardiovascular clotting in patients with chronic atrial fibrillation. *J. Am. Coll. Cardiol.* 1990;16:377-80.
22. Choudhury A., Chung I., Blann A.D. et al. Elevated platelet microparticle levels in nonvalvular atrial fibrillation: relationship to p-selectin and antithrombotic therapy. *Chest* 2007; 131: 809-815
23. Kamath S., Blann A.D., Chin B.S. et al. A study of platelet activation in atrial fibrillation and the effects of antithrombotic therapy. *Eur Heart J* 2002;23:1788-1795.
24. De Caterina R., Husted S., Wallentin L. et al. Anticoagulants in heart disease: current status and perspectives. *Eur Heart J* 2007;28(7):880-913.
25. Gage B.F., Waterman A.D., Shannon W. et al. Validation of clinical classification schemes for predicting stroke: results from the National Registry of Atrial Fibrillation. *JAMA* 2001;285:2864-2870.
26. Lip G.Y., Nieuwlaat R., Pisters R. et al. Refining clinical risk stratification for predicting stroke and thromboembolism in atrial fibrillation using a novel risk factor-based approach: the Euro Heart Survey on atrial fibrillation. *Chest* 2010;137:263-272.
27. Hart R.G., Pearce L.A., Aguilar M.I. Meta-analysis: Antithrombotic Therapy to Prevent Stroke in Patients Who Have Nonvalvular Atrial Fibrillation. *Ann Intern Med* 2007; 146(12): 857 - 867.
28. Andersen L.V., Vestgaard P., Deichgraerber P. et al. Warfarin for the prevention of systemic embolism in patients with non-valvular atrial fibrillation: a metaanalysis. *Heart* 2008 94: 1607-1613.
29. The ACTIVE Writing Group. Clopidogrel plus aspirin versus oral anticoagulation for atrial fibrillation in the Atrial fibrillation Clopidogrel Trial with Irbesartan for prevention of Vascular Events (ACTIVE W): a randomised controlled trial. *Lancet* 2006; 367(9526): 1903 - 1912.
30. Yavelov I.S., Moiseev S.V. Antithrombotic therapy in current treatment recommendations of atrial fibrillation. *Klinicheskaya farmakologiya i terapiya* 2011;20(3), 64-74. Russian (Явлов И.С., Моисеев С.В. Антитромботическая терапия в современных рекомендациях по лечению фибрилляции предсердий. Клиническая фармакология и терапия 2011;20(3), 64-74).
31. Gage B., Yan Y., Milligan P. et al. Clinical classification schemes for predicting hemorrhage: Results from the National Registry of Atrial Fibrillation (NRAF). *Am Heart J* 2006;151(3):713-9.
32. Pisters R., Lane D.A., Nieuwlaat R. et al. A novel userfriendly score (HAS-BLED) to assess one-year risk of major bleeding in atrial fibrillation patients: The Euro Heart Survey. *Chest* 2010;138(5):1093-100.
33. Ansell J., Hirsh J., Poller L. et al. The pharmacology and management of the vitamin K antagonists: the Seventh ACCP Conference on Antithrombotic and Thrombolytic Therapy. *Chest* 2004;126:204S-233S.
34. Holbrook A.M., Pereira J.A., Labiris R. et al. Systematic overview of warfarin and its drug and food interactions. *Arch Intern Med* 2005;165:1095-1106.
35. Gilyarov M.Yu., Sulimov V.A. Antithrombotic therapy in atrial fibrillation: old problems and new solutions. *Rational Pharmacother Cardiol* 2010;6(1):84-88. Russian (Гиляров М.Ю., Сулимов В.А. Антитромботическая терапия при фибрилляции предсердий: старые проблемы и новые решения. РПК 2010; 6(1): 84-88).
36. Taggar J.S., Lip G.Y. Anticoagulation in atrial fibrillation: the trials and tribulations of keeping within therapeutic range. *Curr Med Res Opin* 2008;24:1455-1458.
37. Hirsh J., Guyatt G., Albers G.W. et al. Antithrombotic and thrombolytic therapy: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines (8th Edition). *Chest* 2008;133:110S-112S.
38. Connolly S.J., Pogue J., Eikelboom J. et al. Benefit of oral anticoagulant over antiplatelet therapy in atrial fibrillation depends on the quality of international normalized ratio control achieved by centers and countries as measured by time in therapeutic range. *Circulation* 2008;118:2029-37.
39. Baker W.L., Cios D.A., Sander S.D. et al. Meta-analysis to assess the quality of warfarin control in atrial fibrillation patients in the United States. *J Manag Care Pharm* 2009; 15(3): 244-52.
40. The ACTIVE Investigators. Effect of Clopidogrel Added to Aspirin in Patients with Atrial Fibrillation. *N Engl J Med* 2009;360(20):2066-2078.
41. Gilyarov M.Yu., Sulimov V.A. Antithrombotic therapy in atrial fibrillation: new data and new horizons. *Rational Pharmacother Cardiol* 2011;7(1):75-81. Russian (Гиляров М.Ю., Сулимов В.А. Антитромботическая терапия при фибрилляции предсердий: новые данные и новые горизонты. РПК 2011;7(1):75-81).
42. Vavilova T.V., Vorob'eva Iu.K., Beliakova O.O., Bel'ko E.A. Models of organization of work with patients receiving warfarin for prevention of thromboembolic complications. *Kardiologija*. 2011;51(4):79-83. Russian (Вавилова Т.В., Вороб'ева Ю.К., Белякова О.О. и др. Модели организации работы с больными, получающими варфарин для профилактики тромбоэмбологических осложнений. Кardiologija 2011; 4:79-83).
43. Birman-Deych E., Radford M.J., Nilasena D.S. et al. Use and effectiveness of warfarin in Medicare beneficiaries with atrial fibrillation. *Stroke* 2006;37:1070-4.
44. Hylek E.M., Evans-Molina C., Shea C. et al. Major hemorrhage and tolerability of warfarin in the first year of therapy among elderly patients with atrial fibrillation. *Circulation* 2007;115:2689-96.
45. Heneghan C., Alonso-Coello P., Garcia-Alamino J.M. et al. Self-monitoring of oral anticoagulation: a systematic review and meta-analysis. *Lancet*. 2006 Feb 4;367:404-411.
46. Probrashenskii D.V., Sidorenko B.A., Batyrshiev T.A., Nekrasova N.I. Drug prevention of pulmonary embolism in orthopedic practice: traditional and novel approaches. *Kardiologija*. 2011;51(5):62-9. Russian (Преображенский Д.В., Сидоренко Б.А., Батыршиев Т.А. и др. Медикаментозная профилактика тромбоэмболии легочной артерии в ортопедической практике: традиционные и новые подходы. Кardiologija 2011;5:62-69).

46. Steffel J., Braunwald E. Novel oral anticoagulants: focus on stroke prevention and treatment of venous thrombo-embolism. *Eur Heart J.* doi:10.1093/eurheartj/ehr052.
47. Turpie A.G. New oral anticoagulants in atrial fibrillation. *Eur Heart J.* 2007;29:155-165.
48. Ellis D.J., Usman M.H., Milner P.G. et al. The first evaluation of a novel vitamin K antagonist, tescarfarin (ATI-5923), in patients with atrial fibrillation. *Circulation* 2009; 120:1029-1035.
49. Lee C.J., Ansell J.E. Direct Thrombin Inhibitors. *Br J Clin Pharmacol.* 2011; 1365-2125.
50. Di Nisio M., Middeldorp S., Buller H.R. Direct thrombin inhibitors. *N Engl J Med* 2005;353: 1028-1040.
51. Sarich T.C., Wolzt M., Eriksson U.G. et al. Effects of ximelagatran, an oral direct thrombin inhibitor, r-hirudin and enoxaparin on thrombin generation and platelet activation in healthy male subjects. *J Am Coll Cardiol* 2003;41:557-64.
52. Olsson S.B. Stroke prevention with the oral direct thrombin inhibitor ximelagatran compared with warfarin in patients with non-valvular atrial fibrillation (SPORTIF III): randomized controlled trial. *Lancet.* 2003;362:1691-1698.
53. Weitz J.I., Bates S.M. New anticoagulants. *J Thromb Haemost* 2005;3:1843-1853.
54. Albers G.W., Diener H.C., Frison L. et al. Ximelagatran vs warfarin for stroke prevention in patients with nonvalvular atrial fibrillation: a randomized trial. *JAMA.* 2005;29:690-698.
55. Fießinger J.N., Huisman M.V., Davidson B.L. et al. Ximelagatran vs low-molecular-weight heparin and warfarin for the treatment of deep vein thrombosis: a randomized trial. *JAMA* 2005;293:681-689.
56. Connolly S.J., Ezekowitz M.D., Yusuf S. et al. RE-LY Steering Committee and Investigators Dabigatran versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2009;361:1139-1151.
57. Stangier J., Rathgen K., Stahlh H. et al. The pharmacokinetics, pharmacodynamics and tolerability of dabigatran etexilate, a new oral direct thrombin inhibitor, in healthy male subjects. *Br J Clin Pharmacol* 2007;64:292-303.
58. Blech S., Ebner T., Ludwig-Schwellinger E. et al. The metabolism and disposition of the oral direct thrombin inhibitor, dabigatran, in humans. *Drug Metab Dispos* 2008;36(2):386-99.
59. Eikelboom J.W., Wallentin L., Connolly S.J. et al. Risk of Bleeding With 2 Doses of Dabigatran Compared With Warfarin in Older and Younger Patients With Atrial Fibrillation: An Analysis of the Randomized Evaluation of Long-Term Anticoagulant Therapy (RE-LY) Trial. *Circulation.* 2011;123(21):2363-72.
60. Oldgren J., Alings M., Darius H. et al. Dabigatran versus warfarin in atrial fibrillation patients with low, moderate and high CHADS2 score: a RE-LY subgroup analysis. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2010; 55: A1. E2.
61. Connolly S.J., Ezekowitz M.D., Yusuf S. et al. Newly identified events in the RE-LY trial. *N Engl J Med* 2010;363:1875-1876.
62. Ezekowitz M.D., Wallentin L., Connolly S.J. et al.; RE-LY Steering Committee and Investigators. Dabigatran and warfarin in vitamin K antagonist-naïve and -experienced cohorts with atrial fibrillation. *Circulation.* 2010;122:2246-2253.
63. Nagarakanti R., Ezekowitz M.D., Oldgren J. et al. Dabigatran versus warfarin in patients with atrial fibrillation: an analysis of patients undergoing cardioversion. *Circulation* 2011; 123(2):131-6.
64. Wann L.S., Curtis A.B., Ellenbogen K.A. et al. 2011 ACCF/AHA/HRS Focused Update on the Management of Patients With Atrial Fibrillation (Update on Dabigatran) A Report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *Circulation.* 2011;123(10):1144-50.
65. Beasley B.N., Unger E.F., Temple R. Anticoagulant options – why the FDA approved a higher but not a lower dose of dabigatran. *N Engl J Med.* 2011;364:1788-1790.
66. Steffel J., Tanner F.C. Direct thrombin inhibitors in atrial fibrillation reloaded. *Eur Heart J.* 2009;30(23):2897-907.
67. Lip G.Y., Rasmussen L.H., Olsson S.B. et al. Oral direct thrombin inhibitor AZD0837 for the prevention of stroke and systemic embolism in patients with non-valvular atrial fibrillation: a randomized dose-guiding, safety, and tolerability study of four doses of AZD0837 vs. vitamin K antagonists. *Eur Heart J.* 2009;30: 2897-2907.
68. Hylek E.M. Therapeutic potential of oral factor Xa inhibitors. *N Engl J Med.* 2010;363:2559-61.
69. Perzborn E., Roehrig S., Straub A. et al. Rivaroxaban: a new oral factor Xa inhibitor. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2010;30:376-381.
70. The Executive Steering Committee on behalf of the ROCKET AF Study Investigators. Rivaroxaban-once daily, oral, direct factor Xa inhibition compared with vitamin K antagonism for prevention of stroke and Embolism Trial in Atrial Fibrillation: rationale and design of the ROCKET AF study. *Am Heart J.* 2010;159:340-347.
71. Moiseev V.S. Rivaroxaban – a new factor Xa inhibitor straight for oral administration. *Klinicheskaya farmakologiya i terapiya* 2010, 19(4), 11-16. Russian (Моисеев В.С. Ривароксабан – новый прямой ингибитор фактора Xa для приема внутрь. Клиническая фармакология и терапия 2010, 19(4), 11-16).
72. Wong P.C., Crain E.J., Xin B. et al. Apixaban, an oral, direct and highly selective factor Xa inhibitor: in vitro, antithrombotic and antihemostatic studies. *J Thromb Haemost* 2008;6:820-829.
73. Raghavan N., Frost C.E., Yu Z. et al. Apixaban metabolism and pharmacokinetics after oral administration to humans. *Drug Metab Dispos* 2009;37:74-81.
74. Connolly S.J., Eikelboom J., Joyner C. et al. Apixaban in Patients with Atrial Fibrillation. *N Engl J Med* 2011;364:806-17.
75. Lopes R.D., Alexander J.H., Al-Khatib S.M. et al. Apixaban for reduction in stroke and other Thromboembolic events in atrial fibrillation (ARISTOTLE) trial: design and rationale. *Am Heart J* 2010;159:331-339.
76. Bristol-Myers Squibb. Eliquis (apixaban) meets primary and key secondary endpoints in phase 3 ARISTOTLE study [press release]. June 22, 2011. Available at http://www.bms.com/news/press_releases/pages/default.aspx?RSSLink=http://www.businesswire.com/news/bms/20110622006923/en&t=63444126192849398. Date of access: 25.10.2011.
77. Ruff C.T., Giugliano R.P., Antman E.M. et al. Evaluation of the novel factor Xa inhibitor edoxaban compared with warfarin in patients with atrial fibrillation: design and rationale for the Effective aNticoagulation with factor Xa next GEneration in Atrial Fibrillation-Thrombolysis In Myocardial Infarction study 48 (ENGAGE AF-TIMI 48). *Am Heart J* 2010;160:635-641.
78. Turpie A.G., Bauer K.A., Davidson B.L. et al.; EXPERT Study Group. A randomized evaluation of be rivaroxaban, an oral factor Xa inhibitor, for prevention of thromboembolic events after total knee replacement (EXPERT). *J Thromb Haemost.* 2009;10:168-76.
79. Ansell J. Factor Xa or thrombin: is factor Xa a better target? *J Thromb Haemost* 2007;5 (suppl 1):60-64.
80. Agnelli G., Haas S., Ginsberg J.S. et al. A phase II study of the oral factor Xa inhibitor LY517717 for the prevention of venous thromboembolism after hip or knee replacement. *J Thromb Haemost.* 2007;5:746-53.
81. Shah S.V., Gage B.F. Cost-effectiveness of dabigatran for stroke prophylaxis in atrial fibrillation. *Circulation* 2011,123:2562-2570.
82. Freeman J.V., Zhu R.P., Owens D.K. et al. Cost-effectiveness of dabigatran compared with warfarin for stroke prevention in atrial fibrillation. *Ann Intern Med.* 2011;154:1-11.
83. Sorensen S.V., Kansal A.R., Connolly S. et al. Cost-effectiveness of dabigatran etexilate for the prevention of stroke and systemic embolism in atrial fibrillation: a Canadian payer perspective. *Thromb Haemost.* 2011;105:908-19.
84. Phase 2 Study of the Safety, Tolerability and Pilot Efficacy of Oral Factor Xa Inhibitor Betrixaban Compared to Warfarin (EXPLORE-Xa). Available on: <http://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00742859>. Date of access 25.10.2011.

Поступила 12.07.2011

Принята в печать 19.09.2011

НОВЫЕ ДЕЗАГРЕГАНТНЫЕ ПРЕПАРАТЫ

Часть 2

А.Б. Сумароков*

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

Новые дезагрегантные препараты. Часть 2

А.Б. Сумароков*

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

Дезагреганты являются обязательным компонентом современной терапии атеросклероза. Трудности лечения дезагрегантами заключаются в балансировании между необходимым терапевтическим эффектом и риском избыточного действия, приводящего к кровотечениям. Возможности отслеживать фармакодинамику дезагрегантов пока ещё очень ограничены. Фармакология дезагрегантов стремительно развивается. Целая серия новейших дезагрегантов находится на подходе к клиническому применению – прасугрел, тикагрелор, элиногрел, ингибиторы тромбоксановых рецепторов, ингибиторы тромбиновых рецепторов. Клиническая фармакология этих препаратов имеет различия, что требует от врача хорошего знания их особенностей во избежание развития ятогенных осложнений.

Ключевые слова: дезагреганты, прасугрел, тикагрелор, элиногрел, ингибиторы тромбоксановых рецепторов, ингибиторы тромбиновых рецепторов.

РФК 2011;7(5):637-643

New antiplatelet drugs. Part 2

A.B. Sumarokov*

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

Antiplatelet agents are a necessary component of modern therapy of atherosclerosis. The difficulties of the antiplatelet treatment lie in balance between the necessary therapeutic effect and the risk of excessive action, leads to the bleeding. The ability to monitor antiplatelet pharmacodynamics is still very limited. Pharmacology of antiplatelet drug has been developing rapidly. New antiplatelet drugs are on their way to clinical application – prasugrel, ticagrelor, elinogrel, thromboxane receptor inhibitors, thrombin receptors inhibitors. Clinical pharmacology of these drugs is different. Practitioner should know their specifics to avoid the development of iatrogenic complications.

Key words: disaggregants, prasugrel, ticagrelor, elinogrel inhibitors, thromboxane receptor inhibitors, thrombin receptor inhibitors.

Rational Pharmacother. Card. 2011;7(5):637-643

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

Новые дезагрегантные препараты.

Часть 1 была опубликована в РФК 2011;7(1):82-88

Тиенопиридины

Применение современных антитромбоцитарных препаратов имеет особое значение при остром инфаркте миокарда в случае проведения коронарной ангиопластики и имплантации коронарного стента. Здесь требуется быстрое и надежное устранение возможных нарушений первичного гемостаза. Медленная скорость достижения требуемых значений агрегации при исходно повышенных её значениях – относительно неудобное свойство клопидогрела. В настоящее время для более быстрого достижения эффекта используются нагрузочные дозы препарата при подготовке к проведению ангиопластики, поэтому понятен интерес к препаратам, способным быстро обеспечить высокую степень ингибирования тромбоцитов, в частности с внутривенным способом введения.

В связи с этим привлекает внимание другой представитель тиенопиридинов – элиногрел (PRT060128, Novartis) – обратимый антагонист 2PY12 рецепторов,

предназначенный для внутривенного и перорального приёма. В настоящее время препарат выходит на стадию широких клинических испытаний. Действие препарата начинается сразу после внутривенного введения, он хорошо переносится, имеет прогнозируемое дозозависимое действие на агрегацию, вызывая обратимое ингибирование тромбоцитов. В декабре 2008 г. было начато исследование INNOVATE – PCI, в которое были включены 800 больных, прошедших лечение с применением коронарной ангиопластики [1]. Препаратором сравнения был выбран клопидогрел. Ожидается, что элиногрел найдет применение в сосудистой хирургии и при проведении транслюминальной ангиопластики, при терапии инфаркта миокарда (ИМ). В пилотном исследовании ERASE MI была поставлена задача определения безопасной и переносимой дозы внутривенно вводимого элиногрела от 10 до 60 мг в сравнении с плацебо перед началом проведения коронарной ангиопластики [2]. Однако в полной мере исследование не было завершено, а полученный материал использован в исследовании INNOVATE – PCI [1]. Были получены предварительные данные о возможности использования элиногрела при проведении ангиопластики у больных острым инфарктом миокарда. В отличие от имеющихся на сегодняшний день антагонистов 2PY12 рецепторов элиногрел имеет быстрое начало и достаточно удобную (24 ч) продолжительность действия, обладает прямым действием и не требует метаболи-

Сведения об авторе:

Сумароков Александр Борисович – к.м.н., с.н.с. отдела проблем атеросклероза Института кардиологии им А.Л. Мясникова РКНПК

ческой трансформации. Эти свойства препарата делают его перспективным кандидатом для использования в клинике по различным показаниям, требующим ингибирования тромбоцитов [3]. Элиногрел способен преодолевать наблюдаемую у носителей полиморфизма CYP 2C19*2 повышенную агрегацию тромбоцитов, которая характерна для больных, принимающих клоцидогрел [4].

Кангрелор (ARC-69931MX, Astra Zeneka) относится к другому классу антиагрегантов – циклопентилтриазолопиридинам. История этого препарата может представлять интерес, но судьба его неясна. Препарата характеризуется быстрым и коротким эффектом. В кардиологии клинических ситуаций, в которых мог бы понадобиться препарат с подобными фармакодинамическими характеристиками, немного. Кангрелор разрабатывался как дезагрегантный препарат для внутривенного введения. Кангрелор высокоспецичен для 2PY12 аденоzinовых рецепторов. Поскольку он не требует метаболических превращений, его действие начинается сразу после введения. Кангрелор достигает устойчиво равновесной концентрации в плазме примерно через 30 мин после начала инфузии в режиме боляс 30 мг/кг и инфузии 4 мг/кг/мин. Препарата ингибирует активность до 100% тромбоцитов. Период полувыведения кангрелора составляет от 2,6 до 3,3 мин [5,6]. Восстановление нормального уровня агрегации наблюдается уже через 15 мин после прекращения введения препарата, в то время как влияние абциксимаба на показатели агрегации тромбоцитов прослеживается до суток. Таким образом, препарат характеризуется очень быстрым началом и окончанием действия. Добавление *in vitro* субтерапевтических концентраций кангрелора к плазме больных, лечившихся ацетилсалциловой кислотой и аспирином, вызывало двукратное снижение показателей агрегации тромбоцитов по данным световой агрегатометрии и, соответственно, уменьшало вариабельность дезагрегационного эффекта терапии аспирин-клоцидогрел [2].

Клинические исследования 3 фазы – CHAMPION PCI, PLATFORM – были прерваны «в связи с выявленным отсутствием очевидных преимуществ перед клоцидогрелом» [4,7,8]. В исследовании CHAMPION PCI планировалось показать преимущества кангрелора перед клоцидогрелом или, по крайней мере, их равенство по влиянию на показатели выживаемости после выполнения чрескожной реваскуляризации. На момент остановки исследования была достигнута очень высокая степень завершенности набора пациентов: CHAMPION PCI – 98% из планируемых 9 000 больных, CHAMPION-PLATFORM – 83% из планируемых 6 400 больных.

Можно предположить, что кангрелор сможет найти применение в качестве препарата, замещающего бло-

каторы рецепторов IIb/IIIa. Одним из его преимуществ перед абциксимабом является существенно более низкая частота возникновения тромбоцитопении. Кангрелор можно было бы использовать у больных, которым предстоит отмена двойной дезагрегантной терапии (клоцидогрел плюс аспирин) в связи с предстоящим хирургическим вмешательством. Эта идея проверялась в исследовании BRIDGE. В исследовании ставилась цель отработать дозировку кангрелора, обеспечивающую ингибирование 60% пула тромбоцитов к пятому дню отмены клоцидогрела, предпринятой в связи с планируемой операцией.

В то же время, появились и некоторые другие настораживающие моменты. Обнаружено влияние кангрелора на рецепторику тромбоцитов, что может сказать на последующем эффекте назначения клоцидогрела. В результате наблюдается изменение действия активных метаболитов клоцидогрела, снижается их способность необратимо ингибировать тромбоциты, что делает весьма затруднительным переход на терапию другими дезагрегантами после прекращения действия кангрелора [9]. По-видимому, именно в силу этих причин работа над препаратом была временно пристановлена. Кангрелор явился первым тиенопиридином, имеющим лекарственную форму для внутривенного введения, опыт изучения которого был весьма ценен. Возможности нового тиенопиридина элиногрела, также обладающего возможностью двух путей введения, изучаются в настоящее время.

Тикагрелор (AZD6140, коммерческое название Brilinta) – первый представитель нового класса дезагрегантов – циклопентилтриазолопиридинов (СРТР). Препарата оказывает прямое воздействие на рецепторы тромбоцитов, не требует превращения в метаболит для своей активации, и, следовательно, эффект препарата не зависит от особенностей печеночного метаболизма и состояния кишечника. Подобно тиенопиридинам, тикагрелор обратимо блокирует аденоzinовые 2PY12 рецепторы тромбоцитов, снижая протромботическое действие АДФ. У тикагрелора есть один метаболит, примерно равный основной субстанции по активности и составляющий до трети концентрации AZD6140 в крови. Тикагрелор вызывает почти полное ингибирование АДФ-индуцированной агрегации, он высоко специчен для 2PY12 аденоzinовых рецепторов и незначительно связывается с другими рецепторами группы 2Р.

Исследования фармакокинетики и фармакодинамики на здоровых лицах показали, что фармакокинетика тикагрелора и его метаболита AR-C124910XX носит линейный предсказуемый характер. Пик концентрации тикагрелора наблюдается между 1,5 и 3 ч от момента приёма, устойчиво-равновесная концентрация препарата в плазме достигается через 2-3 дня. Период

полувыведения в зависимости от дозы составляет от 6 до 12 ч. В диапазоне доз до 600 мг препарат переносится хорошо. После приёма препарата на протяжении 2-12 ч удерживается состояние высокой степени ингибирования тромбоцитов с постепенным снижением эффекта, начиная с 12-го ч, что указывает на обратимый характер действия препарата [10].

Через 2-4 ч после приёма нагрузочной дозы 180 мг препарата достигается 50-60% уровень подавления агрегации тромбоцитов, который устойчиво поддерживается при ежесуточном продолжении приема 90 мг тикагрелора. Устойчивая равновесная концентрация в плазме достигается на 14-й день приема препарата, существенно не варьирует в зависимости от возраста и пола.

У стабильных больных назначение тикагрелора в дозе свыше 100 мг дважды в день ведет к 90% ингибированию пула тромбоцитов по сравнению с 60% ингибирования на клопидогреле 75 мг/сут. Рост концентрации препарата в крови, по-видимому, не приводит к значительному увеличению степени ингибирования тромбоцитов, что говорит о более широком терапевтическом окне препарата. Увеличение концентрации препарата в крови после увеличения дозы тикагрелора со 100 мг дважды в день до 200 мг дважды в день приводило лишь к небольшому росту индекса агрегации тромбоцитов [11, 12]. Все же следует учесть, что обратимый характер ингибирования не исключает риска кровотечения. Опыт работы с необратимыми блокаторами рецепторов тромбоцитов показывает, что вероятность кровотечения коррелирует с количеством (%) ингибированных тромбоцитов в кровотоке. При наличии предрасполагающих факторов обратимая блокада рецепторов может вызвать такой же риск кровотечения, если будет достигнута столь же высокая степень ингибирования тромбоцитов.

Определить время достижения дезагрегантного эффекта и динамику его ослабления при прекращении терапии у больных стабильной ИБС было целью исследования ONSET/OFFSET Study [12]. Динамика функционального состояния тромбоцитов оценивалось исходно, через полчаса, 2, 4, 6, 8 ч и спустя сут после приема препарата, а также в конце курса сразу после приема последней дозы, спустя 2, 4, 6 ч, затем через сутки-трое, на 5, 7, и 10-й дн после приема последней дозы препарата. Для оценки состояния тромбоцитов применяли методики световой трансмиссионной агрегатометрии (АДФ 5 и 20 мкмоль/мл, арахидоновая кислота, коллаген использованы в качестве индуктора), Verify Now тест, метод определения степени фосфорилирования внутриклеточного стимулированного вазодилататором фосфопротеина (VASP), определение экспрессии Р-селектина и гликопротеина IIb/IIIa. Исследование подтвердило быстрое по сравнению с

клопидогрелом достижение эффекта, более выраженное, чем у клопидогрела, ингибирование тромбоцитов, возврат к исходному состоянию происходил также быстрее после приема тикагрелора. Функция тромбоцитов восстанавливается после отмены тикагрелора через 2-3 дн в отличие от 5-10 дн после прасугрела или клопидогрела [12].

Показатели всех трех методов оценки фармакодинамики (световой агрегатометрии, Verify Now теста, VASP-фосфорилирования) коррелировали между собой. Эти данные позволяют объяснить более низкую смертность в исследовании PLATO наравне с наблюдавшимся в этом исследовании отсутствием различий с клопидогрелом кровотечений после операции аортокоронарного шунтирования [13].

В исследовании DISPERSE-2 была поставлена задача сравнения тикагрелора и клопидогрела среди больных острым коронарным синдромом [14]. Были обследованы и пролечены 990 больных, разделенных на три равные группы, получавшие на протяжении месяца лечение тикагрелором в дозе 90 или 180 мг или клопидогрел в нагрузочной дозе 300 мг и затем по 75 мг/сут. Частота больших и малых кровотечений, ключевой вопрос при оценке безопасности дезагрегантов, были зафиксированы в группе клопидогрела у 8,1%, в группе тикагрелора 90 мг – у 9,8%, тикагрелора 180 мг – у 8% больных; различия с клопидогрелом незначимы ($p=0,43$). Не удалось избежать фатальных кровотечений, 2 таких случая отмечены среди больных, получавших тикагрелор 90 мг. Были получены обнадёживающие результаты в отношении прогноза развития инфаркта миокарда, который развился на фоне приема клопидогрела у 5,6%, а на фоне изучаемого препарата в группе высокой дозы – у 2,5% ($p=0,06$). Хотя эти различия не достигали уровня статистической значимости, был отмечен дозозависимый характер данной тенденции. Побочные эффекты тикагрелора заключаются в ощущении одышки и брадикардии. Одышка, связанная с приемом тикагрелора, которая была отмечена у 10-20% больных, носила дозозависимый характер, являясь причиной отмены препарата не более чем у 1% больных. Причины её не вполне ясны. Сердечная недостаточность как возможная причина одышки была исключена благодаря результатам исследования [15].

Авторы обследовали 123 больных стабильной ИБС и после 1,5-месячного курсового лечения тикагрелором не обнаружили ухудшения показателей фракции выброса левого желудочка, скорости укорочения волокон, изменений скорости форсированного выдоха за первую секунду, увеличения показателей натрийуретического пептида в сравнении с клопидогрелом и с плацебо в параллельных группах. Одышка на тикагрелор-

ре, тем не менее, отмечалась чаще (24,6%), чем на кло-пидогреле (5,6%) и плацебо (0%). Были высказаны предположения о других механизмах развития этого побочного эффекта: поскольку тикагрелор метаболизируется до АДФ, у ряда больных, гладкая мускулатура бронхов у которых чувствительна к аденоzinу, развивается одышка; второй возможной причиной может быть задержка жидкости. Высказывалось также мнение о возможной субклинической тромбоцитопенической пурпуре [16]. Было обращено внимание на склонность к брадикардии, на возникновение задержки возбуждения желудочков, паузы. Возможно повышение возбудимости, развитие панических атак. Отмечалось повышение уровня креатинина и мочевой кислоты. Не было отмечено случаев цитопении.

Полученные в ограниченных по размерам исследованиях DISPERSE-1 и DISPERSE-2 данные не могли разрешить вопроса о возможных преимуществах нового дезагреганта над кло-пидогрелом в отношении влияния на прогноз жизни. Это потребовало организации нового крупномасштабного исследования эффективности и безопасности терапии тикагрелором. Для этого было организовано рандомизированное многоцентровое международное двойное слепое с плацебо группой клиническое исследование PLATO, сравнившее эффект тикагрелора и кло-пидогрела, относящееся к третьей фазе исследований [13,17].

В исследовании PLATO были обследованы 18 624 больных острым коронарным синдромом. На фоне проводимой плановой терапии больные получали тикагрелор (180 мг нагрузочная доза и в последующем 90 мг/сут) или кло-пидогрел в дозе 300/75 мг/сут. Кроме того, все больные получали 75-100 мг/сут аспирина. Больных наблюдали до 12 мес. Примерно 1/5 больных досрочно прервала лечение по разным причинам. Регистрировали случаи смерти от кардиоваскулярных причин, смерть от других причин, инфаркт миокарда, тромбоз стента, инсульт, а также кровотечения – жизненно опасные: фатальные, интракраниальные, интраперикардиальные с тампонадой, гиповолемическим шоком, со снижением гемоглобина на 5,0 г/дл – или потребовавшие гемотрансфузии, внутриглазные с потерей зрения. Другие случаи кровотечений, потребовавшие медикаментозных вмешательств, отнесены к случаям малых кровотечений.

К концу года наблюдения первичные конечные точки возникали на тикагрелоре реже, чем в группе больных, получавших кло-пидогрел, соответственно, 9,4% против 11,2% (95% доверительный интервал [ДИ] 0,77-0,92; $p<0,001$). Отдельно взятые первичные конечные точки за исключением инсульта в группе тикагрелора находились на более низких значениях, чем среди больных, принимавших кло-пидогрел: частота тромбоза стента 1,3% против 1,9% ($p=0,009$); инфаркт мио-

карда 5,8% против 6,9% ($p=0,005$); случаи смерти от кардиоваскулярных причин 4% против 5,1% ($p=0,001$). Эффективность тикагрелора была ниже среди больных с пониженным весом, среди не принимавших гиполипидемическую терапию, среди участников исследования, включенных в анализ в клиниках Северной Америки. Тикагрелор не отличался значимо от кло-пидогрела по частоте кровотечений (11,6% против 11,2%; $p=0,43$) согласно принятым в данном исследовании критериям, а также согласно критериям TIMI (7,9% против 7,7%). Достоверно чаще встречались фатальные интракраниальные кровотечения (0,1% против 0,01%; $p=0,02$). В то же время, фатальные кровотечения другой локализации отмечались на тикагрелоре ($n=9$) реже (0,1% против 0,3%) на кло-пидогреле ($n=21$). Причины снижения общей смертности на фоне назначения тикагрелора не вполне ясны [18]. Возможно, такой эффект связан с уменьшением ишемии в сочетании с уменьшением кровотечений или даже с плейотропными эффектами тикагрелора. Снижение общей смертности, достигнутое в данном исследовании, получено по отношению к группе больных, получавших кло-пидогрел, ранее также показавший благоприятное влияние на прогноз. Механизм, лежащий в основе этого явления, требует дальнейшего изучения. В то же время, снижающего влияния на частоту инсульта получить не удалось.

Одышка отмечена в группе тикагрелора у 13,8% против 7,8% на кло-пидогреле; 0,9% больных, получавших тикагрелор, прервали лечение из-за этого побочного эффекта. Желудочковые паузы отмечались чаще в начальный период лечения. В большинстве случаев они были бессимптомны и не вызывали синкопе, не требовали имплантации пейсмекера. Уровень мочевой кислоты через мес наблюдения после ИМ был на 10% выше исходного на тикагрелоре. Это увеличение было вдвое выше, чем на лечении кло-пидогрелом. К концу наблюдения эти различия сохранились, но они исчезли через мес после отмены препарата. Это может свидетельствовать о вовлечении тикагрелора в механизмы пуринового обмена. Отмена лекарства из-за развития побочных эффектов отмечена у 7,4% больных на тикагрелоре и 6,0% на кло-пидогреле ($p<0,001$).

Таким образом, исследование PLATO показало снижение смертности больных острым инфарктом миокарда среди больных, получавших тикагрелор в сравнении с кло-пидогрелом на 15% при отсутствии существенных различий по частоте кровотечений. Эффект терапии наблюдался как в ближайшем периоде (до мес), так и в отдаленном (от мес до года).

Как показывают результаты исследования RESPOND [19], тикагрелор показал себя как эффективное средство подавления избыточной агрегации тромбоцитов у больных, не ответивших на прием кло-пидогрела, то

есть резистентных к нему. Авторам удалось достичь снижения показателей индекса агрегации в диапазоне свыше 10% у всех больных, а снижения исходных показателей агрегации более чем на 50% – у 13% исходно резистентных к клопидогрелю больных. Этот эффект был показан тремя методами исследования агрегации тромбоцитов: с помощью метода световой агрегатометрии, метода VerifyNow и VASP-фосфорилирования. Наличие резистентности к клопидогрелю никак не отражалось на ответе пациента на терапию тикагрелором.

Побочные эффекты тикагрелора встречались реже, чем у клопидогрела и прасугрела. Обнадёживает отсутствие прироста частоты раковых опухолей при лечении тикагрелором по результатам PLATO. Обратимость действия тикагрелора даёт явные преимущества при его использовании у кардиологических больных, нуждающихся в хирургическом лечении. Результаты исследования PLATO предполагают преимущества его применения из-за менее выраженной опасности кровотечений, меньшей частоты онкологических заболеваний (данное положение ещё требует подтверждения). Тикагрелор противопоказан больным с хронической обструктивной болезнью легких, больным с указаниями на инсульт или транзиторную ишемическую атаку (ТИА) в анамнезе, больным с почечной недостаточностью, с гиперурикемией, с брадиаритмиями (в отсутствие пейсмекера), с синкопальными состояниями. Тикагрелор, по-видимому, сможет стать стандартом дезагрегантной терапии больных, перенесших инфаркт миокарда, поскольку он превосходит клопидогрел по степени влияния на повышенную агрегацию тромбоцитов, примерно равен в отношении уменьшения ишемических событий и осложнений после имплантации стентов, снижает общую смертность. Относительными недостатками тикагрелора по сравнению с клопидогрелом следует считать более высокую цену препарата и необходимость двукратного приёма/сут. Клопидогрел может остаться препаратом для проведения длительной дезагрегантной терапии у больных с относительно невысоким риском осложнений [18].

Сравнение результатов исследований TRITON и PLATO явно склоняет в пользу применения с целью вторичной профилактики ИБС тикагрелора, поскольку были достигнуты снижение смертности, меньшая частота геморрагических осложнений, не было роста риска онкозаболеваний [20].

Анtagонисты тромбоксан-простагландиновых рецепторов

Тромбоксан-простагландиновые рецепторы являются G-протеин-связанными структурами, которые способны активировать тромбоциты. В настоящее вре-

мя наиболее близким к клиническому применению является препарат терутробан (S18886, Triplion). В эксперименте установлено, что препарат достигает максимума эффекта по снижению агрегации через 1-2 ч, период полувыведения – от 6 до 10 ч [21]. Опубликованы данные о регрессии атеросклеротической бляшки под влиянием терутробана [22], об увеличении кровотока в магистральных артериях у больных ИБС [23], о ренопротективном действии терутробана при сахарном диабете 2 типа в эксперименте [24].

В работе французских исследователей [25] антиагрегантная активность терутробана оказалась эквивалентной влиянию комбинации аспирина и клопидогрела при исследовании *ex vivo* крови больных (n=48), перенесших ишемический инсульт или имеющих стеноз сонных артерий, превосходя дезагрегантную активность монотерапии аспирином. Терутробан блокировал действие агониста рецептора, что не наблюдалось в пробах больных, не получавших терутробан. Препарат вызывал подъём тромбомодулина и растворимого Р-селектина плазмы, не влияя на уровень фактора Виллебранда. Он хорошо переносился и демонстрировал значительное снижение активации эндотелия и тромбоцитов. В настоящее время проводится исследование PERFORM во вторичной профилактике ишемического инсульта, в котором сравнивается действие терутробана и аспирина. Исследование, охватывающее свыше 19 000 больных, перенесших ишемический инсульт или ТИА, будет завершено в 2011 г. [26].

Анtagонисты тромбиновых рецепторов

Анtagонисты тромбиновых рецепторов (TRA) представляют новый класс препаратов для лечения атеротромбоза. Помимо активации тромбоцитов через тромбоксановый и АДФ пути существует возможность активировать тромбоциты через «рецепторы, активируемые протеиназами (ПАР)». Тромбин – самый мощный физиологический активатор тромбоцитов. Тромбин является ключевым игроком системы гемостаза, генератором фибрина, конечного продукта каскада коагуляции. Ответ клетки на тромбин осуществляется через расположенные на поверхности тромбоцита и связанные с G-белками рецепторы ПАР или тромбиновые рецепторы. Существенную роль этот путь играет при воспалении, сопряженном со свертыванием, когда именно тромбин становится наиболее опасным активатором тромбообразования и в первую очередь быстрой активации тромбоцитов. В сосудистой стенке ПАР опосредуют сократительный, провоспалительный, пролиферативный и репаративный ответы [27]. Активация ПАР эндотелия сосудов ведет к индукции провоспалительных цитокинов, хемокинов, факторов роста и адгезивных белков – IL-6, IL-8,

TGFb, MCP-1, PDGF, ICAM-1 и P-селектина. Активация ПАР способствует формированию тромба и увеличению его массы, но не влияет на первичную реакцию тромбоцитов, то есть образование тромбоцитарного монослоя клеток, образуемого в самом начале санации повреждения эндотелия. Этот факт свидетельствует о необходимости осторожного подхода к регуляции уровня самого тромбина в крови, а с другой стороны, о важности подавления его действия на тромбоциты, так как именно они играют ключевую роль в образовании тромба [28].

Поэтому препараты, блокирующие действие тромбина на ПАР тромбоцитов и клеток сосудистой стенки, представляют огромный интерес для применения в качестве блокаторов агрегации тромбоцитов, активации клеток стенки сосуда и провоспалительных реакций для предотвращения тромботических осложнений при лечении коронарной болезни, в том числе после коронаропластики. У млекопитающих всего известно 4 типа ПАР. У человека опосредованная тромбином активация тромбоцитов происходит только через ПАР-1 и ПАР-4, поэтому поиск и отбор антагонистов направлены на разработку препаратов, способных ингибиовать именно эти рецепторы [27,28]. Поскольку антагонисты тромбиновых рецепторов последнего поколения не затрагивают способность тромбина катализировать гидролиз фибриногена до фибрина, ожидается, что они в меньшей степени, чем антикоагулянты непрямого действия (антагонисты витамина K), будут вызывать геморрагические осложнения, борьба с которыми в последнее время привлекает все более пристальное внимание специалистов.

В настоящее время клинические испытания проходят 2 препарата из группы блокаторов тромбиновых рецепторов: SCH 530348 и E5555. SCH 530348 является высокоселективным пероральным антагонистом тромбиновых рецепторов, ингибирующим тромбин-опосредованную активацию тромбоцитов. Выводится препарат с желчью и через кишечник. В предварительных исследованиях препарат назначался в дозе 40 мг с последующим переходом на поддерживающую дозу 2,5 мг, что вызывало эффективное подавление агрегации на протяжении 28 дн [29]. У здоровых добровольцев после приема внутрь однократной дозы SCH 530348 отмечалось ингибиование тромбоцитов на 90% уже через 1 ч [30]. Препарат быстро всасывается и медленно выводится (период полувыведения колеблется от 126 до 269 ч). В настоящее время проводится исследование TRA-PCI, в котором большой группе больных ИБС (n=1031) выполняются коронарная ангиография и стентирование (n=573) на фоне назначения SCH 530348. В течение двух мес проводится активное лечение с последующим наблюдением такой же продолжительности [31].

В марте 2009 г. были опубликованы данные о переносимости и безопасности препарата SCH 530348 [32] при сравнении нагрузочных доз SCH 530348 10мг (n=136), 20 мг (n=139), 40 мг (n=138) и плацебо (n=179). Увеличения частоты кровотечений во время приёма отмечено не было: геморрагии отмечены у 2,8% больных на фоне препарата, и у 3,8% – на фоне обычной терапии.

Исследование продолжительности действия SCH 530348 показали, что эффект препарата прослеживается даже через 3 нед после прекращения лечения. При этом не наблюдалось удлинения частичного активированного тромбопластинового времени или протромбинового времени, что говорит об избирательном влиянии препарата на тромбоциты. Значительное удлинение времени выхода пациента из-под действия препарата требует дополнительного изучения. Это имеет значение для определения рекомендаций по тактике на случай необходимости острых хирургических вмешательств или при развитии спонтанного кровотечения. В многоцентровом международном исследовании TRACER изучаются переносимость и безопасность SCH 530348 на представительной группе больных (около 10 000 чел), которые получают препарат в нагрузочной дозе 40 мг с последующим приёмом 2,5 мг препарата в течение не менее 1 г. Организовано также международное плацебо-контролируемое двойное слепое исследование (TRA-2P-TIMI 50), в котором эффективность и безопасность препарата изучаются на группе 19,5 тыс больных, перенесших инфаркт миокарда или инсульт или страдающих периферическим атеросклерозом сосудов [31].

Препарат E5555 вызывает умеренное влияние на показатели агрегации тромбоцитов, оказывая воздействие на различные биомаркеры активности тромбоцитов, что предполагает перспективность использования его в комбинации и получения синергического эффекта [33]. Возможно, что применение препаратов данной группы позволит уменьшить резидуальные риски больного, которые сохраняются и после назначения двойной дезагрегантной терапии. Такое предположение основано на том, что они не вмешиваются в действие средств, действующих через основные рецепторы первичного гемостаза.

В настоящее время проводятся два исследования, объединённые одним названием LANCELOT, с включением около 600 больных ИБС для оценки эффективности и безопасности различных доз (50-100-200мг) препарата, оценки лабораторных эффектов дезагрегантной терапии и исследования активности эндоваскулярных воспалительных процессов [34].

Заключение

На сегодняшний день можно констатировать серьёзный разрыв между практикой применения препаратов и лабораторным обеспечением оценки эффекта терапии. Имеется недооценка значимости лабораторного мониторинга эффекта дезагрегантов со стороны клиницистов. Такой разрыв представляется отнюдь не безобидным, поскольку случаи синдрома отмены дезагрегантов говорят о необходимости слежения за эффектом дезагрегантов для выявления больных с высоким риском осложнений. Выходящие

на рынок дезагреганты имеют существенные преимущества перед имеющимися сегодня в распоряжении врачей антиагрегантными препаратами, что обещает успехи в борьбе с атеротромбозом. Однако врачам необходимо быть подготовленными к возможным осложнениям при применении этих средств, которые реже отмечались у их предшественников в силу более низкой их активности. Новое поколение дезагрегантов предъявляет повышенные требования к индивидуальной оценке препарата.

Литература

- Leonardi S., Rao S.V., Harrington R.A. et al. Rationale and design of the randomized, double-blind trial testing INtraveNous and Oral administration of elinogrel, a selective and reversible P2Y(12)-receptor inhibitor, versus clopidogrel to evaluate Tolerability and Efficacy in nonurgent Percutaneous Coronary Interventions patients (INNOVATE-PCI). *Am Heart J* 2010;160(1):65-72.
- Berger J.S., Roe M.T., Gibson C.M. et al. Safety and feasibility of adjuvantive antiplatelet therapy with elinogrel, a direct-acting and reversible P2Y12 ADP-receptor antagonist, before primary percutaneous intervention in patients with ST-elevation myocardial infarction: the Early Rapid ReversAL of platelet thromboSis with intravenous Elinogrel before PCI to optimize reperfusion in acute Myocardial Infarction (ERASE MI) pilot trial. *Am Heart J* 2009; 158(6): 998-1004.
- Husted S., Emanuelsson H., Heptinstall S. et al. Pharmacodynamik, pharmacokinetics, and safety of the oral reversible P2Y12 antagonist AZD 6140 with aspirin in patients with atherosclerosis: a double-blind comparison to clopidogrel with aspirin. *Eur Heart J* 2006;27(11):1038-1047.
- Gurbel P., Bliden K.P., Butler K. et al. Randomized Double-Blind Assessment of the ONSET and OFF-SET of the Antiplatelet Effects of Ticagrelor Versus Clopidogrel in Patients With Stable Coronary Artery Disease. The ONSET / OFFSET Study. *Circulation* 2009; 120: 2577-2585.
- Kastrati A., Ndrepere G. Cangrelor – A Champion Lost in Translation? *N Engl J Med* 2009; 361(24): 2382-2384
- Dovlatova N.L., Jakubovsky J.A., Sugidashi A., Heptinstall S. The reversible P2Y12 antagonist cangrelor influences the ability of the active metabolites of clopidogrel and prasugrel to produce irreversible inhibition of platelet function. *J Thromb Haemost* 2008;6(7): 1153-1159.
- Oestereich J.H. Elinogrel, a reversible P2Y12 receptor antagonist for the treatment of acute coronary syndrome and prevention of secondary thrombotic events. *Curr Opin Invest Drugs* 2010; 11(3): 340-348.
- Bhatt D.L., Lincoff A.M., Gibson C.M. et al. Intravenous platelet blockade with cangrelor during PCI. *N Engl J Med* 2009;361(24):2330-41
- Gurbel P.A., Bliden K.P., Antonino M.J. et al. The effect of elinogrel on high platelet reactivity during dual antiplatelet therapy and the relation to cyp 2c19*2 genotype: first experience in patients. *J Thromb Haemost* 2009; 8(1): 43-53.
- Butler K., Teng R. Pharmacokinetics, pharmacodynamics and safety and tolerability of multiple ascending doses of ticagrelor in healthy volunteers. *Br J Clin Pharmacol* 2010; 70(1): 65-77.
- Husted S., Emanuelsson H., Heptinstall S. et al. Pharmacodynamics, pharmacokinetics and safety of the oral reversible P2Y12 antagonist AZD6140 with aspirin in patients with atherosclerosis: a double-blind comparison to clopidogrel with aspirin. *Eur Heart J* 2006; 27(11): 1038-1047.
- Gurbel P., Bliden K.P., Butler K. et al. Randomized Double-Blind Assessment of the ONCET and OFF-SET of the Antiplatelet Effects of Ticagrelor Versus Clopidogrel in Patients With Stable Coronary Artery Disease. The ONCET / OFFSET Study. *Circulation* 2009; 120: 2577-2585.
- Cannon C.P., Harrington R.A., James S. et al, for PLATO Investigators. Comparison of ticagrelor with clopidogrel in patients with a planned invasive strategy for acute coronary syndromes (PLATO): a randomized double-blind study. *Lancet* 2010; 375: 283-293.
- Cannon C.P., Husted S., Harrington R.A. et al, for the DISPERSE-2 Investigators. Safety, Tolerability, and Initial Efficacy of AZD6140, the first Reversible Oral Adenosine Diphosphate Receptor Antagonist, Compared With Clopidogrel, in Patients With Non-ST-Segment Elevation Acute Coronary Syndrome. Primary Results of the Disperse-2 Trial. *N Engl J Med* 2009; 50(19): 1844-1851.
- Storey R.F., Bliden K., Patil S.B. et al. The Effect of Ticagrelor on Cardiopulmonary Function in Patients With Stable Coronary Artery Disease. *Circulation* 2009; 120 Suppl: S1145.
- Serebruany V.L., Stebbing J., Atar D. Dyspnoe after antiplatelet agents: the AZD6140 controversy. *Int J Clin Pract* 2007; 61(3): 529-533.
- Wallentin L., Becker R.C., Budaj A. et al, for the Plato Investigators. Ticagrelor versus Clopidogrel in Patients with Acute Coronary Syndromes. *N Engl J Med* 2009;361(11): 1045-1057.
- Stone GW. Ticagrelor in ACS: redefining a new standard of care? *Lancet* 2010;375(9711): 263-266.
- Gurbel P.A., Bliden K., Butler K. et al. Response to Ticagrelor in Clopidogrel Nonresponders and Responders and Effect of Switching Therapies: The RESPOND Study. *Circulation* 2010; 121: 1188-1199.
- Serebruany V.L. The TRITON versus PLATO trials: Differences beyond platelet inhibition. *Thromb Haemost* 2010; 103(2): 1-3.
- Gaussem P., Reny J.L., Thalamus C. et al. The specific thromboxane receptor antagonist S18886: pharmacokinetic pharmacodynamic studies. *J Thromb Haemost* 2005;3: 1437-1445.
- Viles-Gonzales J.F., Fuster V., Corti R. et al. Atherosclerosis regression and ATP receptor inhibition: effect of S18886 on plaque size and composition – a magnetic resonance imaging study. *Eur Heart J* 2005; 26(15):1557-1561.
- Belhaussen L., Pelle G., Dubois-Rande J.-L. et al. Improved endothelial function by thromboxane A2 receptor antagonist S18886 in patients with coronary artery disease treated with aspirin. *JACC* 2003;41: 1198-1204.
- Sebekova K., Eifert T., Klassen A. et al. Renal Effect of S18886 (Terutroban), a TP Receptor Antagonist, in an Experimental Model of Type 2 Diabetes. *Diabetes* 2007; 56(4): 968-974.
- Sollier B.D.C., Crassard I., Simoneau G. et al. Effect of the thromboxane prostaglandine receptor antagonist terutroban on arterial thrombogenesis after repeated administration in patients treated for the prevention of ischemic stroke. *Cerebrovasc Dis* 2009; 28(5): 505-513.
- Henerici M.G. Rationale and Design of the Prevention and Cardiovascular Events of Ischemic Origin with Terutroban in Patients with a History of Ischemic Stroke or Transient Ischemic Stroke or Transient Ischemic Attack (PERFORM) Study. *Cerebrovasc Disease* 2009; Suppl 3: 28-32.
- Strukova S.M. Blood coagulation-dependent inflammation. Coagulation-dependent inflammation and inflammation – dependent thrombosis. *Front Biosci* 2006; 11: 59-80.
- Coughlin S.R. Protease activated receptors in haemostasis, thrombosis and vascular biology. *J Thromb Haemost* 2005;3: 1800-1814.
- Chintala M., Shimizu K., Ogawa M. et al. Basic and translational research on protease-activated receptors: antagonism of the protease-activated receptor 1 for thrombin, a novel approach to antiplatelet therapy for atherosclerotic disease. *J Pharmacol Sci* 2008;108(4): 433-438.
- Kosoglu T., Reyderman L., Robert R. et al. Pharmacodynamics and pharmacokinetics of novel protease-activated receptor (PAR-1) antagonist SCH530348. *Circulation* 2005; 112 (Suppl): I-32.
- Becker R.C., Moliterno D.J., Jennings L.K. et al, for the TRA-PCI Investigators. Safety and tolerability of SCH 530348 in patients undergoing non-urgent percutaneous coronary interventions: a randomized, double-blind, placebo-controlled phase II study. *Lancet* 2009;373(9667): 919-928.
- Siller-Matula J.M., Krumphuber J., Jilma B. Pharmacokinetic, pharmacodynamic and clinical profile of novel antiplatelet drugs targeting vascular diseases. *Br J Pharmacol* 2010; 159(3): 502-517.
- Serebruany V.L., Kogushi M., Dastros-Pitei D. et al. The in-vitro effects of E5555, a protease-activated receptor (PAR)-1 antagonist, on platelet biomarkers in healthy volunteers and patients with coronary artery disease. *Thromb Haemost* 2009; 102(1): 111-119.
- Angiolillo D.J., Capodano D., Goto S. Platelet thrombin receptor antagonism and thrombosis. *Eur Heart J* 2010;31:17-28.

Поступила 14.02.2011
Принята в печать 16.10.2011

ИЗ «JOURNAL OF THE AMERICAN COLLEGE OF CARDIOLOGY»

ВЛИЯНИЕ ВЫСОКИХ И СТАНДАРТНЫХ ПОДДЕРЖИВАЮЩИХ ДОЗ КЛОПИДОГРЕЛА НА АГРЕГАЦИЮ ТРОМБОЦИТОВ, ФУНКЦИЮ ЭНДОТЕЛИЯ И ВОСПАЛЕНИЕ У БОЛЬНЫХ, ПЕРЕНЕСШИХ ЧРЕСКОЖНОЕ КОРОНАРНОЕ ВМЕШАТЕЛЬСТВО. РЕЗУЛЬТАТЫ РАНДОМИЗИРОВАННОГО ИССЛЕДОВАНИЯ ARMYDA-150 МГ

G. Patti^{1*}, D. Grieco¹, G. Dicuonzo¹, V. Pasceri², A. Nusca¹, G. Di Sciascio^{1*}

¹ Биомедицинский кампус Университета Рима, Рим, Италия

² Отделение интервенционной кардиологии, госпиталь святого Филиппо Нери, Рим, Италия

Адаптированный перевод и публикация статьи осуществлены с разрешения American College of Cardiology под контролем экспертов ВНОК.

Статья G. Patti, D. Grieco, G. Dicuonzo, V. Pasceri, A. Nusca, G. Di Sciascio «High Versus Standard Clopidogrel Maintenance Dose After Percutaneous Coronary Intervention and Effects on Platelet Inhibition, Endothelial Function, and Inflammation. Results of the ARMYDA-150 mg (Antiplatelet Therapy for Reduction of Myocardial Damage During Angioplasty) Randomized Study» впервые опубликована в J Am Coll Cardiol 2011;57:771-778. © 2011 by the American College of Cardiology Foundation

Перевод: Чилигина Н.С.

Влияние высоких и стандартных поддерживающих доз клопидогрела на агрегацию тромбоцитов, функцию эндотелия и воспаление у больных, перенесших чрескожное коронарное вмешательство. Результаты рандомизированного исследования ARMYDA-150 мг

G. Patti^{1*}, D. Grieco¹, G. Dicuonzo¹, V. Pasceri², A. Nusca¹, G. Di Sciascio^{1*}

¹ Биомедицинский кампус Университета Рима, Рим, Италия

² Отделение интервенционной кардиологии, госпиталь святого Филиппо Нери, Рим, Италия

Введение. Полученные ранее данные свидетельствуют о наличии у клопидогрела не только антиагрегантного, но и других биологических эффектов.

Цель. Сравнить влияние поддерживающего лечения высокой и стандартной дозами клопидогрела на агрегацию тромбоцитов, воспаление и функцию эндотелия у больных, перенесших чрескожное коронарное вмешательство (ЧКВ).

Материал и методы. Через месяц после ЧКВ (T-0) 50 больных были рандомизированы в 2 группы. Больные одной из них в течение 30 дней (до T-1) получали стандартную поддерживающую дозу клопидогрела (75 мг/день; n=25), а больные второй группы в течение того же срока — высокую его дозу (150 мг/день; n=25). Затем больных первой группы переводили на прием высокой дозы клопидогрела, а больных второй группы — на прием стандартной его дозы. Такое лечение также продолжалось 30 дней (до T-2). Во временных точках T-0, T-1 и T-2 у больных исследовали реактивность тромбоцитов (методом немедленной оценки у постели больного «VerifyNow» в единицах реакции P2Y₁₂ (Аккуметрикс, Сан-Диего, Калифорния), функцию эндотелия (оцениваемую по поток-зависимой вазодилатации) и уровень высокочувствительного С-реактивного белка (вч-СРБ).

Результаты. При лечении клопидогрелом в дозе 150 мг/день ингибирования агрегации тромбоцитов (50±20% против 31±20%; p<0,0001), улучшение поток-зависимой вазодилатации (16,9±12,6% против 7,9±7,5%; p=0,0001) и снижение уровня вч-СРБ (3,6±3,0 мг/л против 7,0±8,6 мг/л; p=0,016) было выражено сильнее, чем при лечении клопидогрелом в дозе 75 мг/день. Доли больных с P2Y₁₂≥240 единиц (12% против 32%; p=0,001), поток-зависимой вазодилатацией <7% (16% против 58%; p=0,0003) и уровнем вч-СРБ>3 мг/л (46% против 64%; p=0,07) среди получавших клопидогрел в высокой дозе были меньшими, чем среди получавших стандартную его дозу.

Заключение. У больных, перенесших ЧКВ, лечение клопидогрелом в поддерживающей дозе 150 мг/день ассоциировалось с более сильным ингибированием тромбоцитов, улучшением функции эндотелия и уменьшением воспаления, чем при рекомендуемом в настоящее время лечении дозой 75 мг/день. Это может служить основанием для применения более высокой поддерживающей дозы клопидогрела у данной категории больных.

Ключевые слова: функция эндотелия, высокая поддерживающая доза клопидогрела, воспаление, агрегация тромбоцитов, стенты.

РФК 2011;7(5):644-652

* Авторы, ответственные за переписку: g.disciascio@unicampus.it или g.patti@unicampus.it.

Исследование не имело поддержки в виде каких-либо грантов, внешних источников финансирования или спонсорства производителей. Авторы сообщили, что не имели финансовых взаимоотношений, о которых следует представлять сведения.

Рукопись получена 7 июня 2010, исправленная рукопись получена 21 сентября 2010, принятая в печать 27 сентября 2010.

Длительную терапию клопидогрелом получают все больше больных ишемической болезнью сердца (ИБС). Больным с острым коронарным синдромом (ОКС), получающим медикаментозное лечение или перенесшим чрескожное коронарное вмешательство (ЧКВ), рекомендуется в течение года добавлять клопидогрел к лечению аспирином [1,2]; кроме того, двойная антиагрегантная терапия обычно применяется для профилактики тромбоза стента в течение мес после установки металлического стента без покрытия и не менее 12 мес после установки стента с лекарственным покрытием [3].

Адекватное ингибирование активности тромбоци-

тов при длительной терапии клопидогрелом — актуальная проблема у больных после ЧКВ, так как имеются данные о вариабельности реакций на этот препарат [4], а слабая реакция может предрасполагать к неблагоприятным сердечным событиям в будущем [5-9]. Установлено, что у больных, получающих клопидогрел в поддерживающей дозе 75 мг/день, кратковременное усиление ингибирования тромбоцитов может быть достигнуто дополнительной нагрузочной дозой (600 мг) [10], а длительный эффект требует повышения суточной дозы до 150 мг [11]. Ретроспективно показано, что у больных, принимавших клопидогрел в нагрузочной

дозе 600 мг и поддерживающей дозе 150 мг/день <15 дней после ЧКВ, может наблюдаться снижение частоты сердечных событий в течение 2 мес [12].

Согласно ранее проведенным исследованиям, клопидогрел обладает противовоспалительными эффектами [13,14] и улучшает функцию эндотелия [15]. Однако возможность усиления противовоспалительного эффекта, ингибирования тромбоцитов и положительного влияния на функцию эндотелия при применении клопидогрела в более высоких, чем стандартная поддерживающая дозах, в рандомизированных исследованиях не изучалась. Поэтому в настоящем рандомизированном проспективном исследовании сравнивали степень ингибирования функции тромбоцитов, давления воспаления и улучшения эндотелий-зависимой вазодилатации при поддерживающей терапии клопидогрелом в дозе 75 мг/день и 150 мг/день у перенесших ЧКВ больных.

Материал и методы

Больные и дизайн исследования. Исследование ARMYDA-150 (Antiplatelet Therapy for Reduction of Myocardial Damage) – проспективное рандомизированное перекрестное исследование, включившее 50 больных, перенесших в одном центре ЧКВ и установку стента в связи со стабильной стенокардией или острым коронарным синдромом без подъема сегмента ST. Критериями исключения были первичное ЧКВ в связи

с инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST; количество тромбоцитов $<70 \times 10^9/\text{л}$; активное кровотечение или предрасположенность к кровотечениям; желудочно-кишечное кровотечение <6 мес назад; нарушение мозгового кровообращения <3 мес назад; ранее диагностированное злокачественное новообразование; необходимость в сопутствующей терапии пероральными антикоагулянтами; тяжелое заболевание печени или хроническая почечная недостаточность (креатинин сыворотки >2 мг/дл). По протоколу также исключались курящие пациенты.

Все больные перед ЧКВ получали нагрузочную дозу 600 мг клопидогрела [16], а затем в течение 1 мес – поддерживающую терапию клопидогрелом в стандартной дозе 75 мг. После этого (точка исследования T-0) больные были рандомизированы в 2 группы. Больные первой из них в течение 30 дней (до T-1, т.е. 2 мес после ЧКВ) продолжали получать стандартную поддерживающую дозу клопидогрела (75 мг/день; n=25), а больным второй группы (n=25) в течение того же срока увеличивали поддерживающую дозу клопидогрела до 150 мг/день (рис. 1). В точке T-1 произведена смена поддерживающих доз клопидогрела в группах: больные, получавшие клопидогрел в дозе 75 мг/день, переводились на прием дозы в 150 мг/день, а тем, кто получал клопидогрел в дозе 150 мг/день, дозу снизили до 75 мг/день. Такое лечение проводилось в течение последующих 30 дн (до T-2, т.е. точки через 3

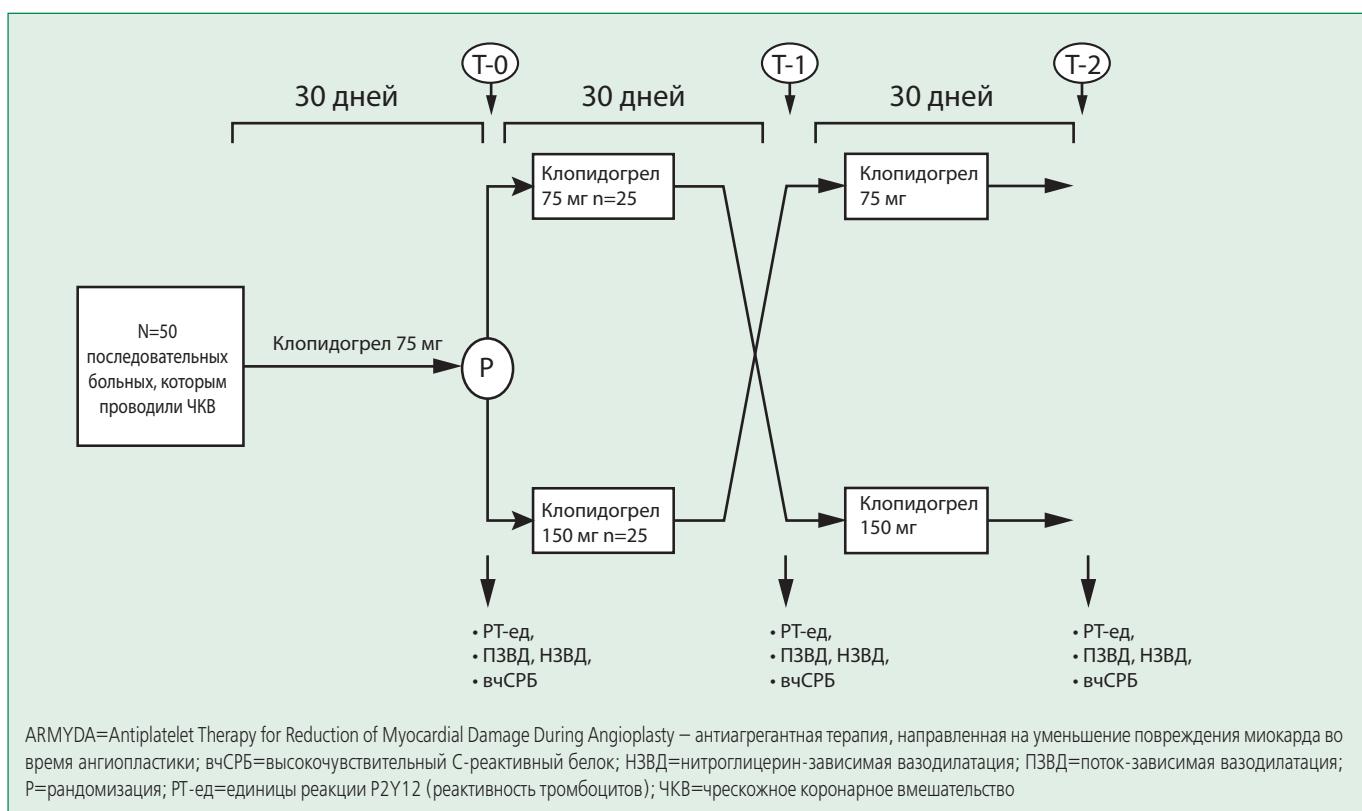


Рис. 1. Дизайн исследования ARMYDA-150

мес после ЧКВ). Все больные получали аспирин (100 мг/день). Во избежание потенциального взаимодействия лекарств все больные получали гидрофильный статин (правастатин) [17] и не применяли никаких ингибиторов протонной помпы [18] (при наличии показаний к защите слизистой желудка использовался ранитидин). По окончании исследования больные в течение 1 года продолжали получать клопидогрел в стандартной дозе (75 мг/день).

Рандомизация больных в группы производилась независимым статистиком с помощью компьютерной системы. Информация о включении каждого больного в ту или иную группу хранилась в запечатанном конверте, который в точке Т-0 открывал исследователь, участвующий в испытании.

По протоколу в каждой из выделенных временных точек исследования (Т-0, Т-1 и Т-2) у всех больных измеряли реактивность тромбоцитов, неинвазивно оценивали функцию эндотелия и исследовали уровень высокочувствительного С-реактивного белка (вч-СРБ); исследователи, выполнившие все эти измерения, не имели информации о распределении больных в группы.

Определение реактивности тромбоцитов. Реактивность тромбоцитов оценивалась с помощью быстрого «прикроватного» теста, позволяющего регистрировать прямое ингибирование активности тромбоцитов через блокаду рецепторов P2Y₁₂ – «VerifyNow P2Y₁₂» (Аккуметрикс, Сан Диего, Калифорния). Технические детали анализа были описаны ранее [19]. Результаты каждого теста «VerifyNow P2Y₁₂» представлены двумя показателями: 1) единицами реакции P2Y₁₂ (РТ-ед), отражающими выраженность аденоzinидинфосфат-опосредованной агрегации тромбоцитов, активированной специфически через рецепторы P2Y₁₂ (чем ниже РТ-ед, тем выше степень ингибирования рецептора P2Y₁₂ клопидогрелом и наоборот); 2) процентом ингибирования (в процентах от исходной агрегации тромбоцитов). Исходная реактивность тромбоцитов определялась их агрегацией в присутствии пептида, активирующего рецептор тромбина). Ранее [5,20,21] было установлено, что для больных, получающих клопидогрел, значение РТ-ед ≥ 240 является оптимальной пороговой величиной для прогнозирования 30-дневного исхода после ЧКВ, в частности у больных со сниженным ответом на клопидогрел, т.е. при РТ-ед выше этого порога, наблюдалось шестикратное увеличение риска неблагоприятных сердечных событий [5].

Измерение реактивности плечевой артерии и уровней высокочувствительного СРБ. Для неинвазивной оценки функции эндотелия использовалось ультразвуковое определение изменения диаметра плечевой артерии после реактивной гиперемии. Все вазоактивные лекарственные препараты были отме-

нены у больных минимум за 48 ч до исследования. Учитывая возможность циркадных колебаний тонуса периферических артерий [22], оценка реактивности плечевой артерии проводилась в одно и то же время (с 9⁰⁰ до 9³⁰ ч) в тихой комнате с контролируемой температурой (от 22°C до 24°C). Ультразвуковое исследование выполнялось натощак на доминантной руке в положении лежа на спине. До начала исследования больные должны были находиться в покое минимум за 5 мин, в течение предшествующих 12 ч запрещался прием напитков, содержащих алкоголь или кофеин. Двухмерная визуализация и измерение диаметра плечевой артерии выполнялись у всех больных одним оператором с использованием линейного датчика с частотой 7,5 МГц на ультразвуковом аппарате Hewlett Packard (Sonos 5500, Эндовер, Массачусетс). Прямые сегменты артерии длиной от 8 до 10 мм локализовались выше локтевой ямки, перпендикулярно к ультразвуковому лучу и вдоль его длинной оси. Поток-зависимая вазодилатация (ПЗВД), обусловленная высвобождением эндотелием оксида азота вследствие изменения напряжения сдвига, оценивалась в пробе с окклюзией кровотока: 1) определяли диаметр плечевой артерии на продольном изображении (первое базовое значение); 2) после этого в манжете тонометра, наложенной на плечо в течение 5 мин повышали давление на 50 мм выше систолического и затем давление спускали; 3) через 1 мин получали второе продольное изображение и опять измеряли диаметр плечевой артерии (постокклюзионное значение). ПЗВД оценивали по относительному изменению диаметра плечевой артерии (в %) (абсолютные изменения диаметра также регистрировались). Через 15 мин покоя у больного проводилось новое определение диаметра плечевой артерии (второе базовое значение) и еще одно через 3 мин после подъязычного приема 0,5 мг нитроглицерина (значение после приема нитратов). Эндотелий-независимая вазодилатация (нитроглицерин-зависимая вазодилатация – НЗВД), обусловленная прямым эффектом оксида азота, образовавшимся из нитроглицерина, оценивалась по относительному изменению диаметра артерии (в %). Все диаметры плечевой артерии изменились как расстояние от ближней до дальней, разграничающей кровь и стенку сосуда линии (границы интима-медиа). Измерения проводились в конце диастолы (начало R-зубца) с определением момента получения изображения по синхронной электрокардиограмме. Анализировались пять сердечных циклов и определялись средние результаты для каждого изображения. В нашем предыдущем проспективном исследовании [23] у больных, подвергающихся ЧКВ с установкой металлического стента без лекарственного покрытия, нарушенная функция эндотелия, опреде-

лявшаяся как ПЗВД <7%, ассоциировалась с повышением риска рестеноза стента в 4,5 раза при отдаленном наблюдении, тогда как ПЗВД $\geq 7\%$ имела 96%-ное отрицательное предсказательное значение в отношении развития рестеноза.

Уровень вчСРБ определяли с помощью ультрачувствительного иммунофлюоресцентного KRIPTOR-анализатора (BRAHMS, Хенningerдорф/Берлин, Германия) с минимальной определяемой концентрацией СРБ 0,06 мг/л. 90% нормальных значений СРБ составляют <3 мг/л, поэтому, в соответствии с предыдущими рекомендациями Центров по контролю и профилактике заболеваний [24], это пороговое значение было принято для разделения больных с высоким и низким «вспомогательным статусом».

Конечные точки исследования. В точках Т-0, Т-1 и Т-2 амбулаторно обследовали всех больных. Регистрировали частоту неблагоприятных сердечно-сосудистых событий, включая тромбоз стента и осложнения, связанные с кровотечениями, а также побочные эффекты лекарственной терапии. Все больные подписывали информированное согласие на участие в исследовании. На всех временных точках (Т-0, Т-1 и Т-2) у больных, получавших клопидогрел в поддерживающих дозах 75 мг/день и 150 мг/день, сравнивали следующие показатели:

- Реактивность тромбоцитов: 1) значения РТ-ед; 2) процент ингибирования (относительное уменьшение агрегации при сопоставлении значения РТ-ед и базовой агрегации тромбоцитов, выра-

женное в процентах); 3) процент больных с абсолютным значением РТ-ед ≥ 240 .

- Реактивность плечевой артерии: 1) оценка ПЗВД в процентах; 2) частота больных с ПЗВД $<7\%$; 3) оценка НЗВД в процентах.
- Воспаление: 1) абсолютные значения вчСРБ; 2) изменения уровня вчСРБ в ходе исследования.

Статистика. В исследовании ARMYDA-PRO (Anti-platelet Therapy for Reduction of Myocardial Damage During Angioplasty – Platelet Reactivity Predicts Outcome) [5] частота больных со слабым ответом на клопидогрел, который определялся при значениях РТ-ед ≥ 240 , составляла 30%. При ожидании близкой частоты больных со слабым ответом в группе лечения клопидогрелом в дозе 75 мг/день и относительного снижения числа больных со слабым ответом при поддерживающей дозе 150 мг (в недавнем рандомизированном исследовании с использованием теста VASP такое снижение составило 75% [25]) выборка из 48 больных при перекрестном дизайне исследования обеспечивала 80%-ную статистическую мощность для выявления различий при $p \leq 0,05$.

При сравнении клинических и лабораторных показателей в двух группах (табл. 1) использовался t-тест для непрерывных данных с нормальным распределением (в соответствии с проверкой тестом Колмогорова-Смирнова) и U-тест Манна-Уитни для переменных с распределением, отличным от нормального; пропорции сравнивались точным тестом Фишера, если ожидаемая частота была $<5\%$, в остальных случаях применялся тест

Табл. 1. Основные характеристики больных двух групп

Характеристика	150 мг затем 75 мг/день (n=25)	75 мг затем 150 мг/день (n=25)	p
Возраст, годы	60,8 \pm 7,3	65,6 \pm 10,9	0,07
Мужчины	21 (84)	21 (84)	1,00
Сахарный диабет	11 (44)	9 (36)	0,77
Артериальная гипертония	23 (92)	22 (88)	1,00
Гиперхолестеринемия	21 (84)	21 (84)	1,00
Индекс массы тела, кг/м ²	30,3 \pm 4,6	28,8 \pm 4,2	0,23
Перенесенный инфаркт миокарда	12 (48)	8 (32)	0,39
Перенесенное ЧКВ	12 (48)	13 (52)	1,00
Нестабильная стенокардия / ИМ без подъема сегмента ST	10 (40)	8 (32)	0,77
Фракция выброса левого желудочка, %	57,0 \pm 5,4	55,5 \pm 5,6	0,34
Креатинин сыворотки, мг/дл	0,83 \pm 0,19	0,9 \pm 0,29	0,32
ИБС с поражением нескольких артерий	11 (44)	12 (48)	0,77
Вмешательство на нескольких коронарных артериях	4 (16)	6 (24)	0,72
Имплантация стента с лекарственным покрытием	16 (64)	16 (64)	1,00
Лекарственная терапия			
Аспирин	25 (100)	25 (100)	–
Статины (правастатин)	25 (100)	25 (100)	–
Ингибитор протонной помпы	–	–	–

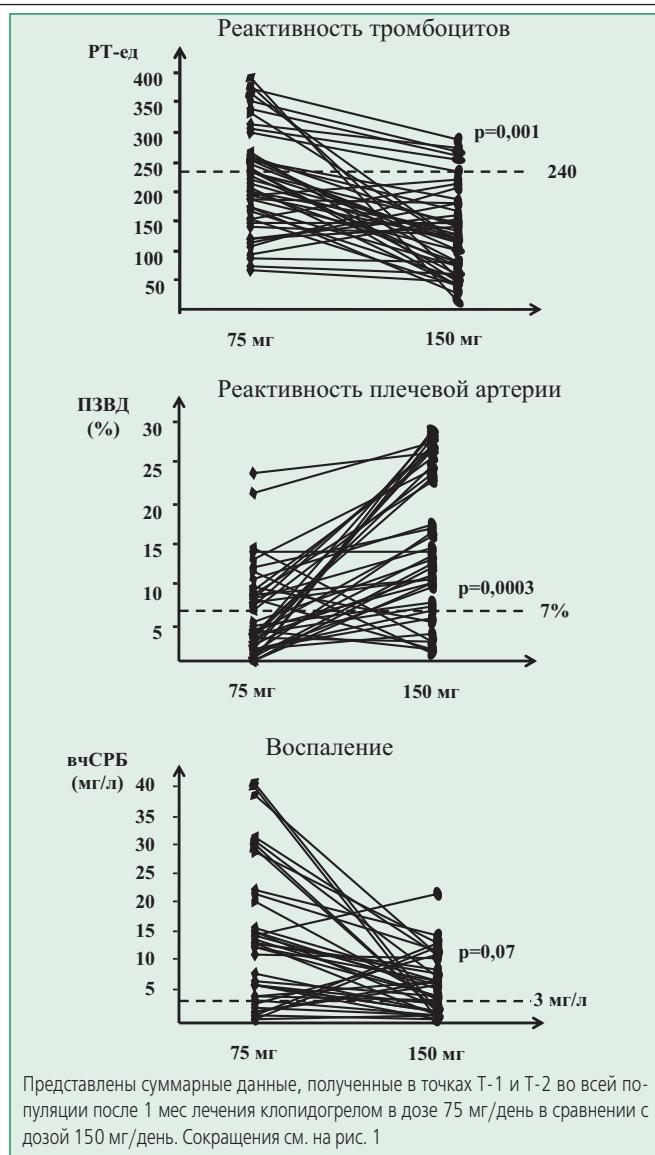
Значения представлены как средняя \pm стандартное отклонение или n(%). ИМ=инфаркт миокарда

Хи-квадрат. Сравнение показателей РТ-ед, ПЗВД, НЗВД и уровней вЧСРБ при лечении дозами 75 мг и 150 мг проводилось тестом Вилкоксона для парных сравнений при непрерывных переменных и тестом Мак-Немара при сравнении частот (в частности при сравнении частоты больных с РТ-ед ≥ 240 , ПЗВД $<7\%$ и вЧСРБ >3 мг/л). Вероятные взаимодействия между суточными дозами 75 мг и 150 мг и двумя группами исследования (прием вначале 75 мг или 150 мг) были исключены с помощью двустороннего дисперсионного анализа. Корреляции оценивались тестом ранговой корреляции Спирмена. Результаты представлены как средняя \pm стандартное отклонение (SD). Все значения $p < 0,05$ считались статистически значимыми. Анализ выполнен с использованием программы SPSS 12.0 (SPSS Inc., Чикаго, Иллинойс).

Результаты

Основные характеристики включенных в исследование больных, представленные в таблице 1, не различались между группами. За период исследования ни у одного больного не наблюдалось неблагоприятных сердечно-сосудистых событий (смерти, инфаркта миокарда, тромбоза стента, повторной реваскуляризации, инсульта) или осложнений, связанных с кровотечением. Один больной в группе лечения дозой 150 мг/день сообщил о диарее, но этот побочный эффект развился в конце лечения. Никто из больных не выбыл из исследования за период наблюдения.

Реактивность тромбоцитов. В конце намеченных периодов лечения у больных, получавших клопидогрел в поддерживающей дозе 150 мг, средние абсолютные показатели РТ-ед были значительно ниже (141 ± 73 против 198 ± 71 ; $p=0,004$) (табл. 2), снижение РТ-ед в процентах от ожидаемой базовой агрегации было выше



Представлены суммарные данные, полученные в точках Т-1 и Т-2 во всей популяции после 1 мес лечения клопидогрелом в дозе 75 мг/день в сравнении с дозой 150 мг/день. Сокращения см. на рис. 1

Рис. 2. Индивидуальные показатели реактивности тромбоцитов, реактивности плечевой артерии и вЧСРБ у больных двух групп

Табл. 2. Сравнение исходов в двух группах исследования

Показатели	Высокая доза 150 мг/день	Стандартная доза 75 мг/день	<i>p</i>
Реактивность тромбоцитов			
РТ-ед	141 ± 73	198 ± 71	0,004
Снижение РТ-ед в % от исходного уровня	50 ± 20	31 ± 20	<0,0001
Больные с РТ-ед ≥ 240 , %	12	32	0,001
Реактивность плечевой артерии, %			
ПЗВД	$16,9 \pm 12,6$	$7,9 \pm 7,5$	0,0001
Больные с ПЗВД $<7\%$	16	58	0,0003
НЗВД	$18,2 \pm 17,3$	$12,0 \pm 10,4$	0,07
Воспаление			
вЧСРБ мг/л	$3,6 \pm 3,0$	$7,0 \pm 8,6$	0,016
Δ вЧСРБ мг/л	$-3,3 \pm 7,0$	$-0,2 \pm 5,1$	0,007
Больные с вЧСРБ >3 мг/л, %	46	64	0,07

Оценка исходов включает измерения реактивности тромбоцитов в единицах реакции P2Y₁₂ (РТ-ед), поток-зависимой вазодилатации (ПЗВД), нитроглицерин-зависимой вазодилатации (НЗВД) и высокочувствительного СРБ (вЧСРБ) в двух группах. Представлены суммарные данные, полученные в точках Т-1 и Т-2 для всех больных после 1 мес лечения клопидогрелом в дозе 75 мг/день в сравнении с дозой 150 мг/день

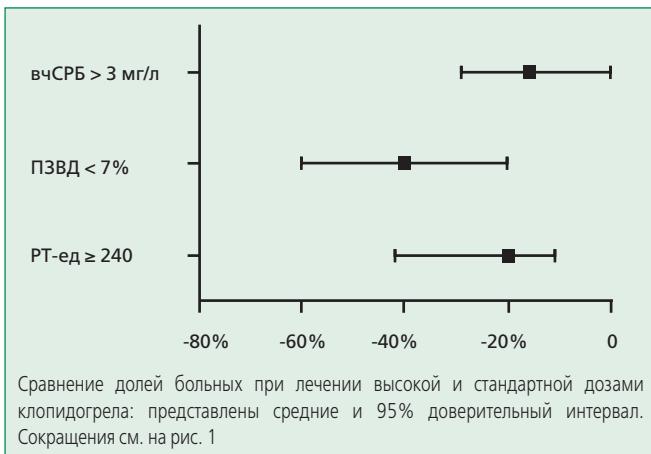


Рис. 3. Разность числа больных (в процентах) с РТ-ед>240, ПЗВД<7%, и уровнем вчСРБ>3 мг/л

(50±20% против 31±20%; $p<0,0001$), а процент больных с абсолютным РТ-ед ≥ 240 был ниже (12% против 32%; $p=0,001$; 95% доверительный интервал [ДИ] от -12% до -42%), чем при приеме 75 мг/день (рис. 2 и 3).

Реактивность плечевой артерии. После 1 мес лечения клопидогрелом в высокой поддерживающей дозе ПЗВД возрастала в большей степени, чем при лечении стандартной дозой (16,9±12,6% против 7,9±7,5%; $p=0,0001$) (табл. 2). Ниже была частота нарушенной реактивности плечевой артерии (ПЗВД<7%) (16% против 58%; $p=0,0003$; 95% ДИ от -20% до -60%) (рис. 2 и 3) и выше НЗВД (18,2±17,3% против 12,0±10,4%; $p=0,07$).

Через 1 мес после ЧКВ (Т-0) ПЗВД составляла 18,9±23,5% у больных с металлическим стентом без покрытия и 11,0±10,2% у больных со стентом с лекарственным покрытием ($p=0,25$).

Уровни вчСРБ. Уровни вчСРБ были ниже при высокой дозе (150 мг/день), чем при приеме стандартной дозы (3,6±3,0 мг/л против 7,0±8,6 мг/л; $p=0,016$) (табл. 2) и более значительно снижались по сравнению с исходными значениями (-3,3±7,0 мг/л против -0,2±5,1 мг/л; $p=0,007$). При лечении высокой дозой клопидогрела наблюдалась тенденция к более низкому проценту больных с уровнем вчСРБ>3 мг/л, чем при приеме стандартной дозы (46% против 64%; $p=0,07$; 95% ДИ от 0% до 29%) (рис. 2 и 3).

Динамика РТ-ед, вчСРБ, ПЗВД и НЗВД в ходе исследования. У больных, получавших клопидогрел в дозе 75 мг/день, реактивность тромбоцитов, уровень вчСРБ и НЗВД в точке Т-1 практически не отличались от таких в точке Т-0 ($p\geq 0,16$), а ПЗВД немного снизилась ($p=0,08$). Напротив, у больных, получавших высокую поддерживающую дозу клопидогрела, РТ-ед ($p=0,0001$) и уровень вчСРБ ($p=0,028$) за это время значительно снизились, улучшилась также функция эндотелия ($p=0,05$).

Смена стандартной дозы клопидогрела на высокую (от точки Т-1 до точки Т-2) сопровождалась достоверным снижением реактивности тромбоцитов ($p=0,0001$), уменьшением уровня вчСРБ ($p=0,004$), увеличением ПЗВД ($p=0,048$) и тенденцией к улучшению НЗВД ($p=0,10$). Перевод больных с дозы 150 мг на 75 мг привел к достоверному увеличению РТ-ед ($p=0,0002$) и ухудшению ПЗВД ($p=0,001$), при этом наблюдалась тенденция к росту уровня вчСРБ ($p=0,12$) и снижению НЗВД ($p=0,09$). Выявлена слабая корреляция уровней вчСРБ и ПЗВД с РТ-ед ($r=0,21$; $p=0,043$ и $r=0,18$; $p=0,06$, соответственно).

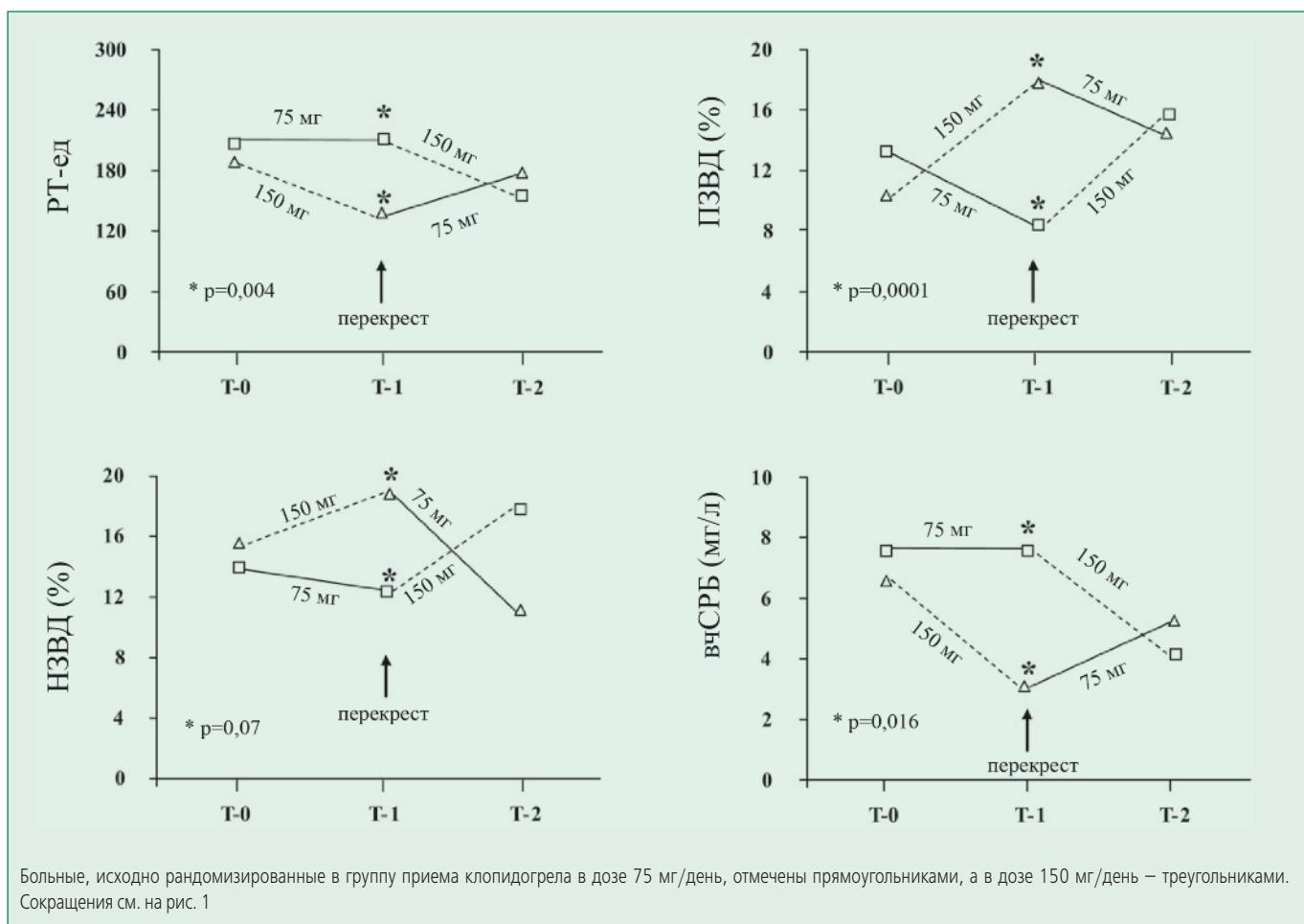
Обсуждение

Проспективное рандомизированное исследование ARMYDA-150 показало, что применение клопидогрела в поддерживающей дозе 150 мг/день ассоциируется с более выраженным ингибирированием активности тромбоцитов и уменьшением числа больных со слабым ответом, а также значительным улучшением функции эндотелия и более сильным противовоспалительным эффектом, чем применение стандартной поддерживающей дозы (75 мг/день). Поддерживающая доза 75 мг была выбрана на основании фармакодинамических исследований как обеспечивающая примерно ту же степень ингибирирования тромбоцитов, что и прием 500 мг тиклопидина в сут [26]. Тем не менее, эта доза может оказаться недостаточной у некоторых больных, перенесших ЧКВ [8]. При удвоении поддерживающей дозы (с 75 мг до 150 мг/день) антитромбоцитарный эффект клопидогрела может быть улучшен. Поддерживающая терапия более высокой дозой обеспечивает более сильное ингибирирование тромбоцитов и снижает частоту больных со слабым ответом на клопидогрел [11,25,27-30]. Такой режим терапии изучался лишь в особых подгруппах больных, например, у больных сахарным диабетом [29] или у больных, перенесших ЧКВ в связи с острым инфарктом миокарда [27]. Кроме того, в этих исследованиях не проводилось последовательной систематической оценки функции тромбоцитов до и после лечения [11,28,30] и применялись разные нагрузочные дозы клопидогрела [25]. Исследование ARMYDA-150 включало больных, не отобранных по какому-то специальному признаку, которые получали одинаковые нагрузочные дозы клопидогрела (600 мг) в момент ЧКВ, а через 30 дней после ЧКВ были рандомизированно распределены в группы с двумя режимами дозирования клопидогрела. Важно, что в этом исследовании были исключены сопутствующие факторы и лекарственная терапия, которые могли бы модулировать реакцию на антитромбоцитарный эффект клопидогрела (курение, липофильные статины, ингибиторы протонной помпы). В исследовании регистрировались как антитромбоцитарный, так и плейотропные

эффекты двух поддерживающих доз клопидогрела с оценкой исходных показателей и их месячной динамики. Перекрестный дизайн дал возможность внутреннего контроля исследуемой популяции. Судя по результатам теста «VerifyNow P2Y₁₂», при лечении клопидогрелом в дозе 150 мг/день ингибиование агрегации тромбоцитов (в процентах от расчетной базовой агрегации) выражено значительно больше чем при лечении в дозе 75 мг/день (50% против 31%), а доля больных со слабым ответом на препарат (PT-ед ≥ 240) уменьшается на 20%.

Эксперименты на изолированных сердцах свиней показали, что клопидогрел усиливает эндотелий-зависимую дилатацию коронарных артерий и высвобождает оксид азота клетками эндотелия в культуре [31]. В рандомизированном исследовании [15], изучавшем острые эффекты различных нагрузочных доз клопидогрела на функцию эндотелия, было показано, что у больных со стабильной ИБС доза в 600 мг вызывает более сильное и быстрое (<2 ч) улучшение ПЗВД плечевой артерии, чем доза в 300 мг; этот эффект наблюдался параллельно с антитромбоцитарным действием препарата, но не сопровождался изменениями окислительного стресса тромбоцитов и биодоступности оксида азота.

До настоящего времени не было рандомизированных исследований, в которых оценивались бы длительные влияния различных поддерживающих доз клопидогрела на функцию эндотелия. Исследование ARMYDA-150 продемонстрировало дозозависимый эффект клопидогрела на реактивность плечевой артерии: лечение в дозе 150 мг/день ассоциировалось со статистически значимым улучшением ПЗВД и снижением на 42% доли больных с нарушенной реактивностью плечевой артерии (ПЗВД < 7%) по сравнению с лечением в дозе 75 мг/день. С учетом данных о связи повышенного риска рестеноза металлического стента без лекарственного покрытия (а теоретически и с лекарственным покрытием) с дисфункцией эндотелия у перенесших ЧКВ больных [23] наши данные могут оказать влияние на практические рекомендации в отношении схемы поддерживающей терапии. Необходимы дальнейшие исследования, чтобы определить, связано ли улучшение функции эндотелия при приеме клопидогрела в высокой дозе с ингибиением активности тромбоцитов или с прямым влиянием на эндотелиальные P2Y₁₂ рецепторы [32]. В нашем исследовании показатели дилатации плечевой артерии, независимой от продукции эндотелием оксида азота, также улучшались при приеме



Больные, исходно рандомизированные в группу приема клопидогрела в дозе 75 мг/день, отмечены прямоугольниками, а в дозе 150 мг/день – треугольниками. Сокращения см. на рис. 1

Рис. 4. Изменения PT-ед, ПЗВД, РЗВД, и вчСРБ в разных временных точках исследования

высокой дозы клопидогрела.

Противовоспалительный эффект клопидогрела после ЧКВ (судя по уменьшению подъема уровня СРБ) был описан ранее [13]. У больных сахарным диабетом с ИБС отмена клопидогрела сопровождалась значительным повышением уровня СРБ [14]. Однако в одном рандомизированном исследовании при постоянном приеме клопидогрела в поддерживающей дозе 75 мг/день у больных со стабильной стенокардией не удалось доказать значимого уменьшения уровня СРБ [33]. Более того, в исследовании CHARISMA (Clopidogrel for High Atherothrombotic Risk and Ischemic Stabilization, Management, and Avoidance) [34] поддерживающая доза клопидогрела в 75 мг/день не влияла на уровень маркеров воспаления. Недавно были получены данные, указывающие, что поддерживающее лечение клопидогрелом в дозе 150 мг после первичного ЧКВ ассоциируется с более быстрым снижением уровней СРБ после перенесенного инфаркта миокарда, чем при лечении в стандартной дозе препарата (75 мг/день) [27].

Исследование ARMYDA-150 показало, что терапия более высокой поддерживающей дозой клопидогрела значительно уменьшает уровень СРБ после ЧКВ и на 18% уменьшает число больных с устойчиво повышенным уровнем вчСРБ (>3 мг/л). Следует учитывать и ранее полученные данные об увеличении риска сердечных событий после ЧКВ при повышенном уровне СРБ и благоприятном влиянии его снижения на прогноз [35]. Отражает ли уменьшение уровня СРБ прямой противовоспалительный эффект высокой дозы клопидогрела или это следствие более выраженного ингибирования активности тромбоцитов, предстоит решить в специальных исследованиях. Следует подчеркнуть, что в нашем исследовании наблюдалась слабая корреляция остаточной реактивности тромбоцитов как с уровнями вчСРБ, так и с ПЗВД.

Протокол исследования ARMYDA-150 позволил продемонстрировать достоверно более сильное ингибирование активности тромбоцитов, улучшение ПЗВД и уменьшение СРБ после смены дозы клопидогрела с 75 мг на 150 мг, и, напротив, повышение реактивности тромбоцитов, ухудшение функции эндотелия и повышение воспалительного статуса после обратной смены поддерживающей дозы с 150 мг на 75 мг. Эти

параметры в начале исследования были одинаковыми у больных обеих групп (рис. 4), а в точке Т-1 (через месяц после начала приема высокой дозы клопидогрела больными 1-й группы) они статистически достоверно различались. В точке Т-2 достоверных различий этих параметров между группами выявлено не было; поэтому, не исключено, что благоприятные эффекты приема клопидогрела в поддерживающей дозе 150 мг не исчезают полностью через 1 мес. Так, ПЗВД и уровень СРБ не вернулись к исходным значениям через 1 мес после перевода больных, получавших клопидогрел в дозе 150 мг/день, на его прием в дозе 75 мг/день. Однако наиболее важные результаты исследования, демонстрирующие различия между эффектами суточных доз 75 мг и 150 мг, получены нами при парном анализе всех индивидуальных данных.

Полученные результаты могут помочь пониманию причин клинического преимущества поддерживающей дозы клопидогрела в 150 мг перед его применением в дозе 75 мг у больных с ЧКВ. В частности, в исследовании CURRENT-OASIS 7 (Clopidogrel and Aspirin Optimal Dose Usage to Reduce Recurrent Events—Seventh Organization to Assess Strategies in Ischemic Syndromes) [36] было показано, что у больных с ОКС, подвергшихся ЧКВ, высокие дозы клопидогрела (нагрузочная доза 600 мг плюс поддерживающая доза 150 мг в течение 7 дней) значительно снижают месячную частоту тромбоза стента и инфаркта миокарда по сравнению с более низкими дозами (нагрузочная доза 300 мг с последующим приемом в дозе 75 мг/день).

Заключение

Наше исследование не обладало достаточной статистической мощностью для оценки частоты клинических событий (смерти, инфаркта миокарда, тромбоза стента, повторной реваскуляризации) и связанных с кровотечением осложнений при двух режимах поддерживающей терапии клопидогрелом, да и не ставило это своей целью. Однако оно позволяет заключить, что лечение высокой поддерживающей дозой клопидогрела не только усиливает антитромбоцитарный эффект, но и сопровождается рядом других эффектов, которые могут существенно улучшать клиническое состояние больных после ЧКВ.

Литература

1. Yusuf S., Zhao F., Mehta S.R., Chrolavicius S., Tognoni G., Fox K.K. for the Clopidogrel in Unstable Angina to Prevent Recurrent Events Trial Investigators. Effects of clopidogrel in addition to aspirin in patients with acute coronary syndromes without ST-segment elevation. *N Engl J Med* 2001;345:494–502.
2. Mehta S.R., Yusuf S., Peters R.J. et al., for the Clopidogrel in Unstable Angina to Prevent Recurrent Events Trial (CURE) Investigators. Effects of pre-treatment with clopidogrel and aspirin followed by long-term therapy in patients undergoing percutaneous coronary intervention: the PCI-CURE study. *Lancet* 2001;358:527–33.
3. The Task Force for Percutaneous Coronary Interventions of the European Society of Cardiology. Guidelines for percutaneous coronary interventions. *Eur Heart J* 2005;26:804–47.
4. Gurbel P.A., Bliden K.P., Hiatt B.L. Clopidogrel for coronary stenting: response variability, drug resistance, and the effect of pre-treatment platelet reactivity. *Circulation* 2003;107:2908–13.
5. Patti G., Nusca A., Mangiacapra F., Gatto L., D'Ambrosio A., Di Sciascio G. Point-of-care measurement of clopidogrel responsiveness predicts clinical outcome in patients undergoing percutaneous coronary intervention. Results of the ARMYDA-PRO (Antiplatelet Therapy for Reduction of Myocardial Damage During Angioplasty—Platelet Reactivity Predicts Outcome) study. *J Am Coll Cardiol* 2008;52:1128–33.
6. Buonamici P., Marcucci R., Migliorini A. et al. Impact of platelet reactivity after clopidogrel administration on drug-eluting stent thrombosis. *J Am Coll Cardiol* 2007;49:2312–7.
7. Price M.J., Endemann S., Gollapudi R.R. et al. Prognostic significance of post-clopidogrel platelet reactivity assessed by a point-of-care assay on thrombotic events after drug-eluting stent implantation. *Eur Heart J* 2008;29:992–1000.
8. Bliden K.P., DiChiara J., Tantry U.S., Bassi A.K., Chaganti S.K., Gurbel P.A. Increased risk in patients with high platelet aggregation receiving chronic clopidogrel therapy undergoing percutaneous coronary intervention. *J Am Coll Cardiol* 2007;49:657–66.
9. Hochholzer W., Trenk D., Bestehorn H.P. et al. Impact of the degree of peri-interventional platelet inhibition after loading with clopidogrel on early clinical outcome of elective coronary stent placement. *J Am Coll Cardiol* 2006;48:1742–50.
10. Kastrati A., von Beckerath N., Joost A., Pogatsa-Murray G., Gorchakova O., Schömöig A. Loading with 600 mg clopidogrel in patients with coronary artery disease with and without chronic clopidogrel therapy. *Circulation* 2004;110:1916–9.
11. Von Beckerath N., Kastrati A., Wieszorek A. et al. A double-blind, randomized study on platelet aggregation in patients treated with a daily dose of 150 or 75 mg of clopidogrel for 30 days. *Eur Heart J* 2007;28:1814–9.
12. Lemesle G., Delhaye C., Sudre A. et al. Impact of high loading and maintenance dose of clopidogrel within the first 15 days after percutaneous coronary intervention on patient outcome. *Am Heart J* 2009;157:375–82.
13. Vivekananthan D.P., Bhatt D.L., Chew D.P. et al. Effect of clopidogrel pretreatment on periprocedural rise in C-reactive protein after percutaneous coronary intervention. *Am J Cardiol* 2004;94:358–60.
14. Angiolillo D.J., Fernandez-Ortiz A., Bernardo E. et al. Clopidogrel withdrawal is associated with proinflammatory and prothrombotic effects in patients with diabetes and coronary artery disease. *Diabetes* 2006;55:780–4.
15. Warnholtz A., Ostad M.A., Velich N. et al. A single loading dose of clopidogrel causes dose-dependent improvement of endothelial dysfunction in patients with stable coronary artery disease: results of a double-blind, randomized study. *Atherosclerosis* 2008;196:689–95.
16. Patti G., Colonna G., Pasceri V., Lassandro-Pepe L., Montinaro A., Di Sciascio G. Randomized trial of high loading dose of clopidogrel for reduction of periprocedural myocardial infarction in patients undergoing coronary intervention: results from the ARMYDA-2 (Antiplatelet Therapy for Reduction of Myocardial Damage During Angioplasty) study. *Circulation* 2005;111:2099–106.
17. Lau W.C., Waskell L.A., Watkins P.B. et al. Atorvastatin reduces the ability of clopidogrel to inhibit platelet aggregation: a new drug-drug interaction. *Circulation* 2003;107:32–7.
18. Gilard M., Arnaud B., Cornily J.C. et al. Influence of omeprazole on the antiplatelet action of clopidogrel associated with aspirin: the randomized, double-blind OCLA (Omeprazole Clopidogrel Aspirin) study. *J Am Coll Cardiol* 2008;51:256–60.
19. Malinin A., Pokov A., Sperling M. et al. Monitoring platelet inhibition after clopidogrel with the VerifyNow-P2Y12 rapid analyzer: the Verify Thrombosis Risk Assessment (VERITAS) study. *Thromb Res* 2007;119:277–84.
20. Mangiacapra F., Barbato E., Patti G. et al. Point-of-care assessment of platelet reactivity after clopidogrel to predict myonecrosis in patients undergoing percutaneous coronary intervention. *J Am Coll Cardiol Intv* 2010;3:318–23.
21. Marcucci R., Gori A.M., Paniccia R. et al. Cardiovascular death and nonfatal myocardial infarction in acute coronary syndrome patients receiving coronary stenting are predicted by residual platelet reactivity to ADP detected by a point-of-care assay: a 12-month follow-up. *Circulation* 2009;119:237–42.
22. El-Tamimi H., Mansouri M., Pepine C.J., Wargovich T.J., Chen H. Circadian variation in coronary tone in patients with stable angina. Protective role of the endothelium. *Circulation* 1995;92:3201–5.
23. Patti G., Pasceri V., Melfi R. et al. Impaired flow-mediated dilation and risk of restenosis in patients undergoing coronary stent implantation. *Circulation* 2005;111:70–5.
24. Centers for Disease Control/American Heart Association Workshop on Inflammatory Markers, and Cardiovascular Disease. Application to Clinical and Public Health Practice: Atlanta, March 14–15, 2002. Atlanta, Georgia: Centers for Disease Control and Prevention, 2002.
25. Aleil B., Jacquemin L., De Poli F. et al. Clopidogrel 150 mg/day to overcome low responsiveness in patients undergoing elective percutaneous coronary intervention: results from the VASP-02 (Vasodilator-Stimulated Phosphoprotein-02) randomized study. *J Am Coll Cardiol Intv* 2008;1:631–8.
26. Sharis P.J., Cannon C.P., Loscalzo J. The antiplatelet effects of ticlopidine and clopidogrel. *Ann Intern Med* 1998;129:394–405.
27. Palmerini T., Barozzi C., Tomasi L. et al. A randomised study comparing the antiplatelet and antinflammatory effect of clopidogrel 150 mg/day versus 75 mg/day in patients with ST-segment elevation acute myocardial infarction and poor responsiveness to clopidogrel: results from the DOUBLE study. *Thromb Res* 2010; 125:309–14.
28. Angiolillo D.J., Bernardo E., Palazuelos J. et al. Functional impact of high clopidogrel maintenance dosing in patients undergoing elective percutaneous coronary interventions. Results of a randomized study. *Thromb Haemost* 2008;99:161–8.
29. Angiolillo D.J., Shoemaker S.B., Desai B. et al. Randomized comparison of a high clopidogrel maintenance dose in patients with diabetes mellitus and coronary artery disease: results of the Optimizing Antiplatelet Therapy in Diabetes Mellitus (OPTIMUS) study. *Circulation* 2007;115:708–16.
30. Fontana P., Senouf D., Mach F. Biological effect of increased maintenance dose of clopidogrel in cardiovascular outpatients and influence of the cytochrome P450 2C19*2 allele on clopidogrel responsiveness. *Thromb Res* 2008;121:463–8.
31. Jakubowski A., Chlopicki S., Olszanecki R. et al. Endothelial action of thienopyridines and thienopyrimidinones in the isolated guinea pig heart. *Prostagland Leukot Essent Fatty Acids* 2005;72:139–45.
32. Shanker G., Kontos J.L., Eckman D.M., Wesley-Farrington D., Sane D.C. Nicotine upregulates the expression of P2Y12 on vascular cells and megakaryoblasts. *J Thromb Thrombolysis* 2006;22:213–20.
33. Azar R.R., Kassab R., Zoghbi A. et al. Effects of clopidogrel on soluble CD40 ligand and on high-sensitivity C-reactive protein in patients with stable coronary artery disease. *Am Heart J* 2006;151:521.e1–4.
34. Bhatt D.L., Fox K.A., Hacke W. et al., for the CHARISMA Investigators. Clopidogrel and aspirin versus aspirin alone for the prevention of atherothrombotic events. *N Engl J Med* 2006;354:1706–17.
35. Buffon A., Liuzzo G., Biasucci L.M. et al. Preprocedural serum levels of C-reactive protein predict early complications and late restenosis after coronary angioplasty. *J Am Coll Cardiol* 1999;34:1512–21.
36. The CURRENT-OASIS 7 Investigators. Dose comparison of clopidogrel and aspirin in acute coronary syndromes. *N Engl J Med* 2010;363:930–42.

КОНГРЕСС ЕВРОПЕЙСКОГО КАРДИОЛОГИЧЕСКОГО ОБЩЕСТВА В ПАРИЖЕ: ЧТО ВЗЯТЬ НА ЗАМЕТКУ ПРАКТИЧЕСКОМУ ВРАЧУ

С.Ю. Марцевич^{1,2*}

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

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

Конгресс Европейского кардиологического общества в Париже: что взять на заметку практическому врачу

С.Ю. Марцевич^{1,2*}

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

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

Освещены основные события конгресса Европейского общества кардиологов (ЕОК), проходившего в Париже с 27 по 31 августа 2011 г. Представлены результаты недавно закончившихся контролируемых рандомизированных исследований, фармакоэпидемиологические исследования, дополнительные анализы ряда ранее закончившихся исследований, новые клинические рекомендации ЕОК, а также итоги дебатов по спорным вопросам кардиологии, оценке результатов клинических исследований и приверженности терапии.

Ключевые слова: конгресс Европейского общества кардиологов.

РФК 2011;7(5):653-657

Congress of European Society of Cardiology in Paris: what practical physician should take for the notes

S.Yu. Martsevich^{1,2*}

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

The main events of the Congress of the European Society of Cardiology (ESC) held in Paris, (August 27-31, 2011) are highlighted. The results of recently completed randomized controlled studies, pharmacoepidemiological studies, additional analysis of a number of previously completed studies, new clinical ESC guidelines, as well as results of debates on controversial issues in cardiology, assessment of clinical trials data and therapy compliance are presented.

Key words: congress of the European Society of Cardiology.

Rational Pharmacother. Card. 2011;7(5):653-657

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

Проходивший в Париже с 27 по 31 августа 2011 г. очередной конгресс Европейского общества кардиологов выделялся четкой организацией работы, а также большим количеством новой научной информации, которая может оказать существенное влияние на практическую медицину.

Результаты только что закончившихся контролируемых рандомизированных исследований

Новых крупных контролируемых рандомизированных исследований, закончившихся к моменту проведения конгресса, было относительно немного, однако результаты их представляют значительный интерес для практического здравоохранения.

Одним из наиболее значимых событий конгресса было представление результатов исследования ARISTOTLE. В это исследование был включен 18 201 больной с фибрилляцией предсердий (ФП) и по край-

ней мере одним фактором риска мозгового инсульта. С помощью двойного слепого рандомизированного метода больным назначали либо апиксабан, новый антикоагулянт, относящийся к группе ингибиторов Ха-фактора, в дозе 5 мг 2 раза/день, либо варфарин (дозу которого титровали таким образом, чтобы поддерживать международное нормализованное отношение (МНО) между 2,0 и 3,0). Исследование строилось по типу доказательства того, что апиксабан «не хуже» (non-inferior), чем варфарин, в профилактике осложнений ФП. Продолжительность наблюдения составила в среднем 1,8 лет. Первичной конечной точкой было развитие мозгового инсульта или системной эмболии.

Частота достижения первичной конечной точки составила 1,27% в группе апиксабана и 1,60% в группе варфарина (отношение рисков [ОР] 0,79; $p<0,001$). Общая смертность в группе апиксабана составила 3,52%, в группе варфарина 3,94% (ОР=0,89; $p=0,047$). Частота геморрагического инсульта оказалась в два раза ниже в группе апиксабана, чем в группе варфарина (0,24% в год и 0,47% в год, соответственно). Частота серьезных кровотечений оказалась достоверно меньше в группе апиксабана, чем в группе варфарина.

Сведения об авторе:

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

Таким образом, апиксабан в исследовании ARISTOTLE продемонстрировал как минимум такую же эффективность, как варфарин, в профилактике тромботических осложнений у больных с ФП, при этом он оказался более безопасным, чем варфарин (этот результат явился относительно неожиданным). Ранее, как известно, у таких же больных была доказана эффективность двух других новых антикоагулянтов – дабигатрана (прямого ингибитора тромбина) в исследовании RELY и ривароксабана (ингибитора Ха-фактора) в исследовании ROCKET AF. Иными словами, на сегодняшний день в арсенале врача появились три новых препарата, не уступающих варфарину по эффективности и превосходящих его по удобству использования (нет необходимости контролировать МНО и часто титровать дозу препарата), а в ряде случаев и по безопасности (апиксабан). Это, видимо, свидетельствует о скором радикальном изменении тактики лечения больных с мерцательной аритмией и об окончании «эры варфарина». Следует отметить, однако, что все эти новые препараты еще долгое время будут доступны лишь в виде оригинальных, т.е. весьма недешевых и малодоступных значительной части больных.

Интересно, что американская FDA уже рекомендовала использовать дабигатран (Прадакса) для профилактики тромботических осложнений у больных с ФП. Совсем недавно FDA выступило против рекомендации использования ривароксабана как средства профилактики тромботических осложнений у больных с ФП. В исследовании ROCKET AF, в котором ривароксабан показал себя не хуже варфарина, терапия варфарином была, по мнению FDA, не полностью адекватной, так как время, в течение которого больные, принимавшие этот препарат, находились в пределах терапевтических значений МНО, было меньше, чем в других исследованиях. Остается ожидать, каким будет решение FDA относительно возможности использования апиксабана.

Весьма значимыми для практики могут оказаться результаты исследования PRODIGY. В этом исследовании проверяли гипотезу о том, будет ли иметь преимущества более длительная двойная антиагрегантная терапия (ДАТ) в течение 24 мес по сравнению с более короткой ДАТ (в течение 6 мес) у больных ИБС, которым было выполнено стентирование коронарных артерий по любому поводу. Исследование было независимым и проводилось в 3 клиниках Италии, причем в него включали практически всех больных, которым за определенный период времени проводилась процедура установки стентов. Через 30 дн после стентирования всех больных поделили на 2 группы: 983 больных получали ДАТ в течение 6 мес (аспирин назначался в течение 24 мес), 987 больных получали ДАТ в течение 24 мес. Частота возникновения первичной конечной точки

(смерть, инфаркт миокарда, другие сердечно-сосудистые осложнения) оказалась одинаковой в обеих группах ($OP=0,98$), частота же кровотечений оказалась существенно выше в группе, получавшей более длительную ДАТ. Авторы исследования сделали вывод, что современные клинические рекомендации переоценивают преимущества длительной ДАТ после стентирования коронарных артерий. При обсуждении результатов исследования было отмечено, что необходимо дождаться результатов более крупных trialов, посвященных этой же проблеме (DAPT, ISAR-SAFE и др.), однако уже сейчас ясно, что ДАТ не должна продолжаться бесконечно.

В исследовании RUBY-1 оценивали безопасность, переносимость и эффективность дарексабана, нового антикоагулянта, воздействующего на Ха-фактор, у больных с острым коронарным синдромом. Это было пропективное рандомизированное двойное слепое контролируемое исследование 2-й фазы. Основной целью исследования была оценка безопасности этого препарата, который добавляли к ДАТ. Поэтому первичной конечной точкой было развитие серьезного кровотечения в течение 6 мес лечения. Вторичные конечные точки включали показатели смертности и вероятность развития других сердечно-сосудистых осложнений. Дарексабан назначался в дополнение к ДАТ в 6 различных дозировках, его действие сравнивали с плацебо. Всего было включено 1 264 больных. 939 получали различные дозы дарексабана, 319 – плацебо. Частота кровотечений практически во всех группах больных, получавших дарексабан, была выше, чем у больных, получавших плацебо. Не было выявлено положительного эффекта препарата на вероятность развития сердечно-сосудистых осложнений. Тем не менее, поскольку дарексабан в целом хорошо переносился, авторы считают оправданным изучение влияния низких доз этого препарата на вероятность серьезных сердечно-сосудистых осложнений после острого коронарного синдрома. Ранее другой похожий препарат, апиксабан, в исследовании APPRAISE-2, добавляемый к терапии таких же больных, не продемонстрировал влияния на частоту ишемических событий, увеличив при этом риск серьезных кровотечений.

В исследовании dal-VESSEL изучали сосудистые эффекты и безопасность дальсетрапиба у больных с ИБС или с риском развития ИБС. Дальсетрапиб относится к группе так называемых СЕТР-ингибиторов – препаратов, способных повышать уровень холестерина липопротеинов высокой плотности. Предшествующий препарат этой группы – торсетрапиб, обладавший такими же свойствами, оказал отрицательное влияние на показатели смертности (в исследовании ILLUMINATE), по-видимому, из-за способности повышать АД и, естественно, был отвергнут. В исследо-

вание dal-VESSEL были включены 476 больных, срок наблюдения за которыми составил 36 нед. О безопасности судили в первую очередь по результатам мониторирования АД. Эндотелиальную функцию оценивали с помощью вызываемой потоком дилатации (flow-mediated dilatation). Исследование показало, что дальсетрапиб не вызывал эндотелиальной дисфункции и не повышал АД. При этом препарат отчетливо увеличивал уровень липопротеинов высокой плотности, не влияя на уровень липопротеинов низкой плотности и АроВ. Есть основания надеяться, что при длительном применении дальсетрапиб будет более благоприятно влиять на выживаемость больных, чем его предшественник торсетрапиб.

Фармакоэпидемиологические исследования

На конгрессе были представлены результаты одного из крупнейших фармакоэпидемиологических исследований PURE, которые были доложены одним из известнейших кардиологов профессором S. Yusuf, явившимся его координатором. PURE – это проспективное эпидемиологическое исследование, в котором анализировали частоту применения лекарственных препаратов с доказанным действием во вторичной профилактике сердечно-сосудистых осложнений в различных странах с разным уровнем экономического развития, а также в зависимости от социального статуса больных. Выборка составила 628 городских и сельских регионов в 17 странах и охватила всего более 390 000 человек, наблюдавшихся в 2003-2010 гг.

Частота применения основных групп препаратов как при ИБС, так и при цереброваскулярных заболеваниях в среднем оказалась удивительно невысокой. Так, антиагреганты принимали 25,8% больных ИБС и 24,3% больных, перенесших инсульт. Анализ показал, что особенно плохо лечатся в странах с невысоким доходом, а также молодые, женщины, лица с невысоким уровнем образования, курильщики и лица без сахарного диабета. Авторы считают, что врачи привыкли корректировать отдельные факторы риска, но при этом плохо используют подходы, направленные на снижение риска в целом. Считают, что огромное число жизней могло бы быть спасено за счет применения дешевых и доступных лекарств. Одним из способов решения проблемы рассматривают так называемый полипил – комплексный лекарственный препарат, содержащий в себе несколько антигипертензивных препаратов, аспирин, статин. Полипил предлагается назначать всем людям старше 55 лет, а также более молодым лицам с высоким уровнем сердечно-сосудистого риска. Полагают, что такая стратегия позволит существенно снизить показатели смертности.

Дополнительные анализы ряда ранее закончившихся исследований

На конгрессе был представлен целый ряд дополнительных анализов закончившихся ранее крупных рандомизированных исследований, многие из которых представляют существенный интерес.

Дополнительный анализ исследования KYOTO HEART показал, что добавление валсартана положительно влияло на частоту сердечно-сосудистых событий и у больных с нарушенной функцией почек. Результаты этого анализа, однако, были подвергнуты серьезной критике с точки зрения методической грамотности его проведения.

Дополнительный анализ исследования EMPHASIS-HF. В это исследование, как известно, включались больные с умеренно выраженной сердечной недостаточностью (2-го класса). Было показано, что добавление к терапии эplerенона (селективного антагониста альдостерона) существенно снижает вероятность возникновения первичной конечной точки – смерти от сердечно-сосудистых причин или госпитализации в связи с ухудшением течения сердечной недостаточности. Анализировали результаты продленного лечения (двойным слепым методом). Показали, что эффект препарата на первичную конечную точку сохраняется в подгруппах больных с наиболее высоким риском осложнений: пожилых (старше 75 лет), с сахарным диабетом, с нарушенной функцией почек, с невысокой фракцией выброса (менее 30%), а также при низком систолическом АД (менее 123 мм рт.ст.). Отмечено, что эplerенон (в отличие от неселективного антагониста альдостерона спиронолактона) не оказывал отрицательного влияния на уровень гликозилированного гемоглобина, не повышал уровень кортизола в крови.

Дополнительный анализ результатов исследования SHIFT показал, что блокатор так называемых I₁-рецепторов ивабрадин препятствует сердечному ремоделированию у больных с хронической сердечной недостаточностью. Снижение частоты сердечных сокращений под действием препарата приводило к существенному уменьшению объемов левого желудочка и повышению фракции его выброса.

Были представлены результаты отдаленного наблюдения за больными, участвовавшими в исследовании ASCOT-LLA. В анализ вошли 4 605 больных, срок наблюдения за которыми составил 11 лет. Оказалось, что у больных, первоначально рандомизированных в группу аторвастатина, общая смертность оставалась существенно ниже, чем у больных, первоначально рандомизированных в контрольную группу. Достаточно неожиданным оказался факт, что более низкая смертность в группе аторвастатина объяснялась более низкой смертностью от некардиологических заболеваний, в первую очередь от инфекционных заболеваний. Предположили, что у ста-

тинов существуют какие-то дополнительные эффекты на процессы воспаления.

Представлен дополнительный анализ исследования ROCKET-AF, изучавшего эффективность ривароксабана в сравнении с варфарином у больных с мерцательной аритмией. Было показано, что у больных с нарушенной функцией почек ривароксабан обладает отчетливым эффектом.

Дебаты по спорным вопросам кардиологии

Вновь активно обсуждалась давно беспокоящая многих проблема: есть ли предел безопасному снижению АД у больных с артериальной гипертонией (АГ). Строгий анализ существующих на сегодняшний день данных привел к достаточно конкретным выводам: существование так называемой кривой J-типа может считаться доказанным для больных с ИБС (особенно в период острого инфаркта миокарда). Что касается инсульта, то следует разделять фазы болезни. В острый период любое снижение АД способно отрицательно влиять на прогноз жизни. Что касается первичной и вторичной профилактики инсульта, то здесь на сегодняшний день принцип очевиден: чем ниже АД, тем лучше. Данные последнего мета-анализа, проведенного неврологами (M.Lee et al., 2011), также однозначно свидетельствуют в пользу более выраженного снижения АД.

Еще раз вернулись к вопросу о том, являются ли препараты – antagonисты рецепторов ангиотензина (АРА) лекарствами первого выбора при АГ. Было высказано два прямо противоположных мнения, более убедительным для аудитории показалось второе: на сегодняшний день нет никаких свидетельств преимуществ АРА перед ингибиторами АПФ, которым и следует отдавать предпочтение в большинстве случаев.

Весьма эмоционально проходили дебаты по поводу целесообразности применения уже упоминавшегося выше полипила. Симпозиум, посвященный этой проблеме, имел громкое название «Может ли полипил спасти мир?». Сторонники полипила, в первую очередь S.Yusuf, утверждали, что широкое бесконтрольное назначение полипила всем больным с высоким риском сердечно-сосудистых осложнений (в первую очередь все лицам старше 55 лет, а также более молодым лицам, имеющим определенный набор факторов риска) эффективно (в отношении коррекции факторов риска), безопасно и способно существенно снизить показатели сердечно-сосудистой смертности. Альтернативное мнение звучало следующим образом: необходимо в первую очередь выявлять лиц с начальными признаками заболевания (в первую очередь ИБС), тем более что современные методы позволяют это делать. Именно на этих людей, а не на всех подряд, должны быть на-

правлены профилактические воздействия, в том числе с помощью лекарственных препаратов.

Представление новых клинических рекомендаций Европейского общества кардиологов

На конгрессе были представлены четверо новых клинических рекомендаций. Рекомендации по диагностике и лечению заболеваний периферических артерий охватывают все виды периферического атеросклероза (за исключением атеросклероза аорты) и являются плодом совместной работы клиницистов самых разных специальностей: кардиологов, неврологов, радиологов, сосудистых хирургов. Важно, что эти рекомендации призывают и практического врача подходить к проблеме комплексно, ни в коем случае не фокусируя внимание только на одном органе (как это часто, к сожалению, встречается на практике).

Рекомендации по диагностике и лечению острого коронарного синдрома без подъема сегмента ST. В диагностике ведущая роль уделяется анализу высокочувствительного тропонина. От врача требуют использовать доступные шкалы оценки прогноза (GRACE) и риска кровотечений (CRUSADE). В терапии антиагрегантами впервые ведущее место отдают новым препаратам – прасугрелу и тикагрелору. Клопидогрелу отводят место препарата резерва, его рекомендуют использовать тогда, когда нет возможности назначать более новые антиагреганты.

Рекомендации по лечению сердечно-сосудистых заболеваний у беременных содержат раздел о применении лекарственных препаратов. Обсуждается вопрос об использовании антикоагулянтов у беременных с протезированными клапанами сердца.

Рекомендации по лечению дислипидемий. В них даются достаточно четкие алгоритмы действий в тех или иных ситуациях для практического врача. Хотя холестерин липопротеинов низкой плотности по-прежнему остается главной мишенью терапевтических воздействий, определенное влияние имеет и воздействие на липопротеины высокой плотности, apo B, триглицериды. Рекомендации уходят от вопроса о приоритетной роли конкретных препаратов внутри класса статинов. Подчеркивается, что диета имеет огромное значение во влиянии на исходы заболевания, однако какие-либо данные о влиянии пищевых добавок и отдельных пищевых продуктов отсутствуют.

Проблема оценки результатов клинических исследований

Специальная сессия, транслировавшаяся по Интернету, была посвящена трактовке результатов современных клинических исследований. На конкретных примерах было показано, как выбор протокола иссле-

дования, критериев включения и исключения, первичной и вторичных конечных точек может повлиять на результат. Еще раз было подчеркнуто, какую опасность могут нести в себе дополнительные анализы результатов крупных исследований. Приводились примеры и явного манипулирования результатами уже проведенных исследований.

Проблема приверженности терапии

Эта проблема обсуждалась многократно на протяжении работы конгресса. Подробный анализ всех возможных методов повышения приверженности терапии достаточно четко показал, что на сегодняшний день эффективность ни одного из этих методов не может считаться доказанной. Представляет интерес дополнительный анализ исследования ONTARGET, в котором изучили влияние плохой приверженности терапии на возникновение сердечно-сосудистых событий. Более склонными к нарушениям назначенного режима приема лекарств оказались женщины, лица с невысокой физической активностью, лица, страдающие сахарным диабетом, а также нейропсихическими заболеваниями и

курильщики. Показано, что любое нарушение приверженности назначеннной терапии весьма существенно повышает риск возникновения сердечно-сосудистых событий. Показано также, что после перенесенных сердечно-сосудистых событий приверженность терапии существенно снижается.

Необходимо отметить также, что в процессе работы конгресса неоднократно подчеркивалась значимость современных регистров заболеваний. На открытии конгресса президент Европейского общества кардиологов М. Komajda даже назвал 2011 год «годом регистров». Регистры в медицине позволяют получить реальное представление о существующей медицинской практике, ее особенностях в различных регионах, различных типах медицинских учреждений и пр. От себя отметим, что многие исследования, оценивающие эффективность и особенности применения многих лекарственных препаратов (в том числе исследования, доделанные на конгрессе в Париже), строятся на основании тех или иных существующих регистров.

Поступила 06.10.2011
Принята в печать 07.10.2011



МЕДИЦИНА – РАБОТА ДУШИ

5 октября 2011 года директор Института клинической кардиологии им. А.Л. Мясникова, президент Российского медицинского общества по артериальной гипертонии, доктор медицинских наук, профессор Ирина Евгеньевна Чазова отметила юбилей. Редакция журнала от души поздравляет Ирину Евгеньевну, желает крепкого здоровья и дальнейших успехов в разносторонней профессиональной деятельности!

Несмотря на большую занятость, Ирина Евгеньевна Чазова нашла в своем плотном графике время для интервью журналу «Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии». Меня, как журналиста и вероятного пациента, интересовала ее точка зрения на проблемы нашего здравоохранения и степень ответственности каждого человека за свое здоровье. Но в беседе были затронуты и другие темы, касающиеся нашего здравоохранения.

– Ирина Евгеньевна, вы отрицательно относитесь к критике системы российского здравоохранения. Почему? Ведь у нее много недостатков.

– Последнее время наше здравоохранение кто только не критикует. Но критика в адрес Министерства здравоохранения, его руководства и других органов управления не всегда конструктивна. Ведь проблемы отрасли возникли не вчера и не позавчера, а после раз渲ала СССР. Им уже более 20 лет. Значит, сегодня и президент, и председатель правительства, и профильное министерство работают над тем, что должны были сделать еще их предшественники. Поэтому, на мой взгляд, мы должны не критиковать заниматься, а помогать им бороться с недостатками.

Например, рациональнее расходовать государственные средства, выделяемые на развитие и модернизацию здравоохранения, активней развивать профилактику. Мы знаем, что высокотехнологичная медицинская помощь достаточно дорогостоящая. Но она необходима, поэтому развивать различные направления – хирургию, кардиологию – надо, но даже такие богатые страны, как Америка, еще много лет назад поняли, что если направлять средства на первичную профилактику сердечно-сосудистых заболеваний, то не нужно будет огромные деньги тратить на дорогостоящие операции и восстановление больных после инфаркта, инсульта. И я рада, что и правитель-

ство, и Министерство здравоохранения последнее время больше внимания уделяют именно профилактике.

И все же неправильно, что проблема здоровья людей становится прерогативой только Министерства здравоохранения. Вспомните: если у нас что-то неладно в этой сфере, на ковер сразу вызывают Татьяну Алексеевну Голикову, и она за все и всех отвечает. Но ведь охрана собственного здоровья – личное дело каждого гражданина. А россияне за долгие годы советского строя привыкли к тому, что кто-то должен решать эту проблему за них. Я в своей врачебной практике постоянно наблюдаю такую картину: пациент имеет избыточный вес, курит, пьет, не занимается спортом и почему-то хочет быть здоровым. Но при таком образе жизни это невозможно.

Мне кажется, что пропаганда здорового образа жизни – задача не только Министерства здравоохранения, но и общества, средств массовой информации. Мы должны стать нетерпимыми к пренебрежительно-му отношению человека к своему здоровью, научить людей быть здоровыми. По телевизору не так давно показали, как министр МВД РФ Рашид Нургалиев, заботясь о здоровье своих подчиненных, поставил вопрос о том, что полицейские должны быть подтянуты, должны находиться в хорошей спортивной форме. Было приятно, когда Владимир Владимирович Путин спросил

своих министров, кто из них курит. Хорошо, когда такие заявления делаются на уровне правительства. Если господин Медведев и господин Путин с экрана телевизора будут больше говорить о здоровье, своим примером пропагандировать здоровый образ жизни, это станет хорошим стимулом для населения отказаться от вредных привычек.

Подобную наглядную пропаганду необходимо разывать, ведь перед нашим обществом стоит задача возродить страну. Для достижения этой цели оно должно консолидироваться и помогать тем, кто управляет нашим государством.

Конечно, воспитывать взрослых людей трудно. Это надо делать, пока ребенок лежит «поперек скамьи», как говорили на Руси. Хорошо, если родители с рождения ребенка уделяют должное внимание его воспитанию, прививают привычку к здоровому образу жизни, учат дорожить семейными ценностями, заботятся о нравственном воспитании. К сожалению, по объективным причинам большинство родителей не могут уделять много внимания воспитанию своих детей, поскольку вынуждены решать непростые проблемы обеспечения членов семьи всем необходимым. Именно поэтому материальное вытесняет духовное, о детской душе, нравственном благополучии ребенка сегодня заботятся гораздо меньше, чем несколько лет назад.

– А члены вашей семьи вели здоровый образ жизни? Кто-нибудь из них курил?

– В моей семье никто никогда не курил. Моя дочка – агрессивная противница курения. Внучка тоже, ей, правда, 6 месяцев. А вот зять, к сожалению, курит. Это очень прискорбно, потому что он лечит коронарных больных и видит, к чему может привести курение, так как среди его пациентов много курящих. Пытаемся убедить его бросить, но усилия нашей семьи успешными пока не назовешь. Что касается меня, то я веду здоровый образ жизни: занимаюсь физкультурой, соблюдаю диету, больше времени стараюсь проводить на свежем воздухе. Но, к сожалению, у меня очень мало свободного времени. Поэтому, когда появляется свободный час, предпочитаю сходить в музей, прогуляться или пообщаться с друзьями. Я очень скучаю по семье, мои близкие тоже переживают, что не могу уделять им больше времени.

– Какие ваши самые приятные детские воспоминания?

– Пожалуй, это совместный отдых с родителями, правда, он был всегда очень коротким. Но самые приятные воспоминания – о походах с папой в зоомагазин на Арбате, мы жили недалеко от него. По субботам гуляли с папой по арбатским переулкам. Путь наш лежал мимо этого чудесного зоомагазина. Там продавались птички, хомячки. Всегда просила его купить мне

птицу или хомячка. Папа покупал, мы возвращались домой с сюрпризом для мамы. В конце концов, она стала бояться нас отпускать, контролировала наш маршрут. А я до сих пор люблю ходить по местам, с которыми связано мое детство, – Гоголевскому бульвару, арбатским переулкам.

– Наверное, тяжело быть дочерью такого известного человека?

– С одной стороны, тяжело: к моей персоне проявляется повышенный интерес. Хотя я никогда не пользовалась протекцией родителей. Моя мама, Лидия Викторовна, тоже медик, практически возглавляла профилактическую кардиологию в нашей стране; папа – известный человек, но я всегда добилась сама. И фамилия Чазовых иногда даже мешала: окружающие относились ко мне предвзято. Поэтому в раннем детстве, в студенческие годы, да и сейчас приходится доказывать, ломая сложившиеся стереотипы о звездных детях, что я и сама из себя что-то представляю. Бывает очень обидно слышать обвинения в свой адрес или в адрес отца в том, что я пользуюсь его влиянием. Раньше говорили: если слесарь или уборщица приводит сына или дочь к себе на работу – это династия, а если человек интеллектуального труда делает то же самое, то это уже семейственность.

Я с этим не согласна. Разве плохо, если ребенку с детства передается опыт родителей? Знаниями, навыками, профессией он «заражается» с юных лет? Я хорошо помню свою бабушку, папину маму, которая по просьбе соседей, будучи уже очень пожилым человеком, в любое время суток безотказно ходила и делала им уколы. Именно от нее мой отец получил любовь к профессии, а от него – я. Моя дочка продолжила нашу династию. Выбрала сложную стезю – работает с инфарктными больными в отделении неотложной кардиологии. Женщины редко выбирают такую специальность. Поэтому обвинять меня, например, в протекции, смешно.

Надеюсь, внучка тоже пойдет по нашим стопам.

– Раньше врачей уважали больше. Сегодня эта профессия теряет престиж.

– Это действительно серьезная, комплексная проблема. Последнее время участились нападки на врачей. Упреки в их адрес частично справедливые, частично – нет. Сейчас стали много говорить об ошибках врачей, но никто не говорит о низких зарплатах и условиях, в которых им приходится работать. Ни разу не говорилось и о некорректном поведении пациентов, которые очень часто сводят с врачами счеты.

Поводом, например, может стать нежелание врача выписать лекарство, в котором пациент не нуждается, незаконно выдать больничный лист. Есть пациенты, пу-

гающие жалобой в высшую инстанцию. Это не что иное, как шантаж. А врач в подобной ситуации не может себя обезопасить: у нас нет способа защитить его от профессионального риска.

Не исключаю, что одна из причин нехватки врачей, а в некоторых регионах она доходит до 60 процентов, – это следствие снижения престижа профессии.

Сейчас на многих постах дорабатывают очень пожилые врачи, а что будет через три года? Не удивительно, что молодежь не хочет туда идти: не престижно, маленькая зарплата, отсутствие жилья, к тому же постоянно находишься под прицелом недоброжелательного взгляда. Поэтому, думаю, врачам в первую очередь необходимо объединиться, чтобы иметь возможность защищать свои права, а с другой стороны, в случаях профессиональной некомпетенции иметь возможность самим решить, как поступить со своими коллегами.

Если говорить о проблемах, с которыми сталкиваются врачи, нельзя не упомянуть и тех, кто работает на скорой помощи. У населения есть, конечно, претензии к их работе. Но я хочу, чтобы вы посмотрели на работу бригады врачей скорой помощи с другой стороны. У них очень сложная работа. А неприятные эксцессы, скорей, исключение из правил. Врачи скорой помощи наиболее уязвимы. На них иногда нападают, им угрожают, даже обворовывают. По статистике, 40 процентов вызовов не имеют основания. Сколько раз мы поднимали вопрос, чтобы за несанкционированный вызов человек нес хотя бы административную ответственность. Ведь, отвлекая и деньги, и внимание врачей, псевдоДОБОЛЬНОЙ лишает врачебной помощи тех, кто в ней действительно нуждается. Но, как говорится, воз и ныне там.

Мне кажется, об этом должны говорить журналисты, призывать общество больше рассказывать о работе врачей скорой помощи. Необходимо помнить о том, что бригада, вызванная необоснованно, не сможет выехать к пациенту, которому действительно нужна срочная помощь. И ты, хотя и косвенно, убьешь человека. Это тоже из области отношения врачей и пациентов, пациентов и сограждан.

– Медицина требует не только глубоких знаний, но и внимательного, чуткого отношения к пациенту.

– Поэтому профессия врача должна быть штучной, а не серийной. Сейчас же выпуск врачей превратился в массовое производство. Медицинские вузы необдуманно подходят к приему абитуриентов. Успешная сдача экзаменов по биологии, химии, физике, русскому языку не гарантирует, что студент будет хорошим врачом. Мне кажется, в приемной комиссии медицинских вузов должны работать психологи и тестировать абитуриентов на профессиональную пригодность: меди-

цина – это, скорей, работа души. Врач должен сострадать тем, кому помогает.

С каждым годом, к сожалению, уровень подготовки падает. Это печально. И зависит это не только от качества преподавания. Вузы выбирают из тех, кто к ним идет. Поэтому необходимо повышать престиж врачебной профессии: заинтересовать молодежь достойной зарплатой, хорошими условиями работы, перспективой, стабильностью. Раньше были замечательные фильмы о врачах – «Дни хирурга Мишкина», «Дорогой мой человек». Они рисовали совершенно другой образ людей в белых халатах. Современные фильмы показывают порой врача в неприглядном образе.

– Чем занимается Общество, которое вы возглавляете?

– Российское медицинское общество по артериальной гипертонии (РМОАГ) – профессиональное общество специалистов кардиологов, терапевтов и врачей других специальностей, оно объединяет свыше 1000 членов и имеет более 50 региональных отделений. Основное направление его деятельности – интеграция и распространение новейших достижений по вопросам артериальной гипертонии, информационная поддержка научных и клинических разработок. Под эгидой РМОАГ организуются конференции, симпозиумы, школы-семинары. В медицине необходимо постоянно учиться, совершенствоваться, так как появляются новые способы лечения, диагностики. И задача нашего Общества – донести до практикующих врачей информацию о новинках, опубликованных в зарубежных и отечественных научных изданиях, изложив ее популярным языком в доступной форме, пропустив через себя, свой опыт. Иными словами, мы адаптируем западный опыт и свои разработки к потребностями практической медицины, первичного здравоохранения. У нас несколько школ, наши специалисты ездят по всей России с образовательными программами по кардиологии – ишемическая болезнь сердца, артериальная гипертония, сердечная недостаточность и так далее. Есть и программы, рассчитанные на пациентов. Но мне кажется, что просветительское медицинское образование должно состоять не только из школ для пациентов, но и из социальной рекламы. Думаю, государство должно выделять больше денег на социальную рекламу, имеющую большое значение для просвещения наших людей. Обидно, когда про холестерин говорят производители молочных продуктов, а не социальная реклама.

– Кардиоцентр занимается созданием новых препаратов?

– Не могу рассказывать о конкретных разработках, но у нас создано достаточное количество молекул – веществ, из которых делают новые препараты. В частности, для лечения аритмии, острого коронарного син-

дрома, артериальной гипертонии есть очень интересные разработки. Но проблема в том, что от создания молекулы до внедрения препарата проходит много лет: необходимо провести огромное количество исследований. Новое лекарство должно быть безопасным. Но есть еще одна проблема — приверженность пациентов привычным препаратам. В нашей стране, в частности, в области изучения артериальной гипертонии, чем я давно занимаюсь, есть много хороших препаратов, но по разным причинам пациенты их не принимают. В связи с этим один из важных аспектов нашей работы — научить пациента применять и новейшие препараты, убедить в том, что постоянный прием современных лекарств поможет ему сохранить и улучшить жизнь.

— Сейчас страшно принимать лекарства.

— Вы имеете в виду фальсификацию? Но это проблема не медицинская. Ею должны заниматься правоохранительные, надзирающие органы. И мне кажется, когда наше государство действительно станет правовым, как говорит президент, когда в полную мощь заработают проверяющие органы, сократится и количество фальсификатов. Уже сейчас ситуация с ними улучшилась, в чем большая заслуга СМИ, которые проводят собственные расследования и честно рассказывают о результатах с экрана телевизора, на страницах печатных изданий. Можно сказать, что совместная работа контролирующих органов и журналистов, которые выявляли нарушения, помогла переломить ситуацию.

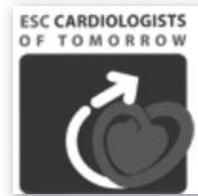
— Расскажите, пожалуйста, о своих коллегах.

— Не могу кого-либо выделить персонально, но наш институт — уникальный по своей звездности. В нем собраны выдающиеся кардиологи страны, руководители отделов признаны не только в России, но и за рубежом. Поэтому, с одной стороны, мне с ними работать легко, с другой стороны, трудно, ведь необходимо соответствовать их уровню — интеллектуальному, нравственному. Я очень благодарна коллегам, с которыми работаю. Не только кардиологам, но и эндокринологам, пульмонологам, ревматологам, хирургам, специалистам всех смежных медицинских специальностей, с которыми мы сотрудничаем и которые всегда готовы помочь.

— Ирина Евгеньевна, здравоохранение какой страны нам можно было бы взять как пример для подражания?

— Я считаю, что самое лучшее в мире здравоохранение на Кубе. Оно дает возможность получать все виды технологичного лечения. Там очень хорошая медицина, но самое главное — бесплатная. К сожалению, мы постепенно отходим от принципов бесплатного здравоохранения. На мой взгляд, его надо сохранить. И не только в здравоохранении, но и в образовании. Это имеет очень большое социальное значение, и моральное, и знаковое для нашего общества. Бесплатные образование и медицина могли бы стать национальной идеей. Сегодня это очень сложно. Но сделать это необходимо. Это моя мечта.

Беседовала Наталья Долгушина



Всероссийское научное общество кардиологов
Самарский Государственный Медицинский Университет
Министерство здравоохранения и социального развития Самарской области
ESC cardiologists of tomorrow

Международный научно-образовательный форум молодых кардиологов «Кардиология: на стыке настоящего и будущего»

1-2 июня 2012 г. г. Самара
ИНФОРМАЦИОННОЕ ПИСЬМО

Уважаемые коллеги!

Приглашаем Вас принять участие в Первом международном форуме молодых кардиологов, который состоится в сердце России, на берегах Волги, в Самаре.

Форум станет площадкой для обмена научным и клиническим опытом молодых специалистов из России, Европы, стран СНГ, а также возможностью для молодых врачей повысить свой профессиональный уровень.

В рамках форума запланированы научные и практические сессии, на которых выступят с докладами молодые специалисты, и мастер-классы ведущих экспертов ВНОК, СНГ и Европейского общества кардиологов по актуальным и сложным вопросам профилактики, диагностики и лечения сердечно-сосудистых заболеваний.

Регистрационный взнос и публикация тезисов

Для участников моложе 40 лет – бесплатно.

Для участников, тезисы которых будут отобраны для устного представления, будет рассматриваться возможность оплаты проживания в г. Самара.

Научные направления Форума

1. Фундаментальные исследования в кардиологии
2. Эпидемиология сердечно-сосудистых заболеваний и их факторы риска
3. Первая и вторичная профилактика сердечно-сосудистых заболеваний
4. Новое в диагностике сердечно-сосудистых заболеваний и их осложнений
5. Артериальная гипертония

6. Острый коронарный синдром
7. Хроническая сердечная недостаточность
8. Тромбоэмболия легочной артерии
9. Нарушения ритма и проводимости (медикаментозное и немедикаментозное лечение)
10. Интервенционная кардиология
11. Хирургические методы лечения сердечно-сосудистых заболеваний
12. Детская кардиология и кардиохирургия
13. Молекулярно-генетические исследования в кардиологии
14. Взаимодействие кардиологов и врачей других специальностей (неврологи, эндокринологи, пульмонологи и др.)

Языки Форума: английский и русский

При формировании научной программы предпочтение будет отдаваться докладчикам, которые будут готовы сделать доклад на английском языке.

Формы участия в форуме:

- научный доклад
- представление клинического случая
- участие в дискуссии/круглом столе
- howtодосессион

Формы представления докладов:

- устный доклад
- модерируемый постер

Подача заявок на участие/тезисов

Подача заявок на участие/тезисов осуществляется через официальный сайт Форума www.samaracardio.ru

Требования к тезисам

Тезисы подаются через официальный сайт Форума www.samaracardio.ru.

Объем тезисов – 250 слов.

Структура тезисов – введение, цель, материал и методы, результаты, заключение, ключевые слова.

Тезис должен быть отнесен к одному из научных направлений Форума.

Требования к клиническим случаям

Клинические случаи подаются через официальный сайт Форума www.samaracardio.ru.

Объем клинического случая – 500 слов.

Структура описания клинического случая – краткое описание клинической картины, диагностический поиск, назначенное лечение, исход, основной урок данного клинического случая.

Требования к заявкам на дискуссию/круглый стол

Тема дискуссии, основные спорные моменты в данном вопросе, Ваш вклад в обсуждаемую проблему, эксперт, мнение которого Вы хотели бы услышать.

Для производителей лекарственных препаратов и медицинского оборудования будут организованы:

- сателлитные симпозиумы;
- выставка лекарственных средств, современных технологий, специализированных изданий, изделий медицинского назначения.

ВАЖНЫЕ ДАТЫ:

15 ноября - 01 февраля

Прием тезисов

01 апреля

Предварительная
программа

Официальный сайт форума:

www.samaracardio.ru

По всем вопросам можно обращаться по адресу:

samaracardio@gmail.com

РЕГИСТРАЦИОННАЯ КАРТА УЧАСТНИКА

(заполняется только онлайн на официальном сайте Форума)

ПАМЯТИ ВИКТОРА АЛЕКСЕЕВИЧА ЛЮСОВА 24.09.1938 — 11.09.2011



В.А. Люсов внёс неоценимый вклад в развитие советской и российской медицины. Всю жизнь он посвятил кардиологии, исследуя и разрабатывая новые подходы к лечению инфаркта миокарда, нарушений работы системы свёртывания крови, артериальной гипертонии, аритмий сердца; был пионером внедрения в практику блоков интенсивной терапии для кардиологических больных и методики тромболизиса при инфаркте миокарда. Активно заботясь об усовершенствовании системы здравоохранения, он работал на посту Главного кардиолога России (1979-1994), был главным терапевтом IV Главного управления МЗ РСФСР (1987-1991), председателем Научного совета Министерства здравоохранения РСФСР по сердечно-сосудистым заболеваниям (1979-1991), был Первым и Почётным президентом Всероссийского научного общества кардиологов, членом правления Европейского общества кардиологов, членом Государственной комиссии по Чернобылю.

В.А. Люсов — академик РАЕН, Академии проблем качества. Работая более сорока лет в РГМУ (2-й МОЛГМИ им. Н.И. Пирогова), в том числе в должности декана лечебного факультета, он основал кафедры поликлинической терапии, функциональной диагностики, клинической фармакологии, которые возглавили его ученики.

Будучи преемником академика АМН СССР П.Е. Лукомского, Виктор Алексеевич продолжил заниматься проблемами гемостаза и микроциркуляции при сердечно-сосудистых заболеваниях, болезнях лёгких, печени; под его руководством были установлены причины развития у больных ИБС феномена диссеминированной и локальной внутрисосудистой коагуляции крови. Этой теме

11 сентября 2011 года ушёл из жизни профессор Виктор Алексеевич Люсов — выдающийся деятель науки, талантливый руководитель, врач от Бога.

Свой путь в медицине Виктор Алексеевич начал в 1961 году, закончив 2 ММИ им. И.В. Сталина, а затем, отработав три года в Целинограде, стал аспирантом кафедры госпитальной терапии. С того времени жизненный путь профессора Люсова был неразрывно связан с кафедрой. В 1974 году он возглавил её и бесменно заведовал, воспитав более 110 кандидатов и 20 докторов медицинских наук, более 1000 ординаторов и интернов.

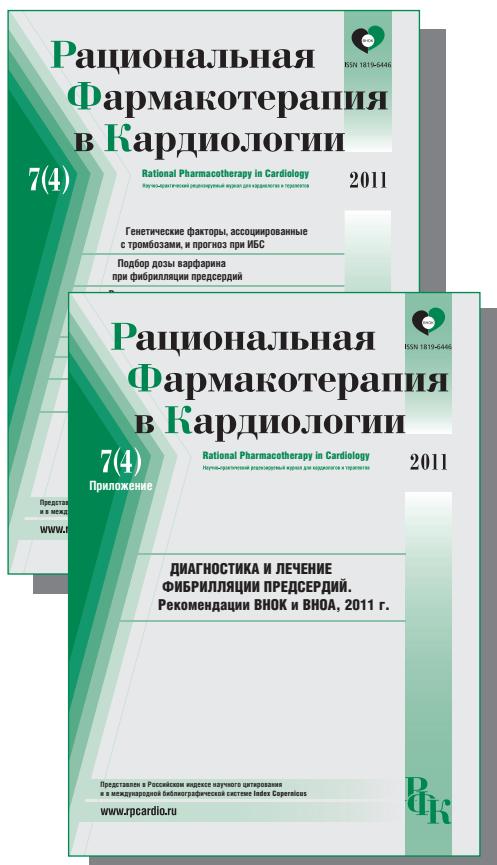
посвящена его монография «Тромбозы и геморрагии в клинике внутренних болезней» (1976). За исследования в области гемостаза он и его соавторы неоднократно награждались медалями ВДНХ СССР, а в 1991 году за цикл работ по развитию научных основ патогенеза внутрисосудистого свёртывания крови, его диагностики, профилактики и лечения и внедрения их в практику В.А. Люсов был удостоен звания лауреата Государственной премии РСФСР в области науки и техники.

В 1980-81 гг. кафедра госпитальной терапии, возглавляемая В.А. Люсовым, принимала самое активное участие в подготовке к открытию новой многопрофильной больницы №15, ставшей второй по величине больницей в Москве. Вся дальнейшая работа кафедры по сей день связана с этой клиникой.

В 1996 году В.А. Люсов основал Российский кардиологический журнал как основной печатный орган Всероссийского научного общества кардиологов и до последнего дня был его главным редактором.

Всесторонне одарённый человек, Виктор Алексеевич был в составе Олимпийской сборной СССР по фехтованию, совершил восхождение на Эльбрус, основал Общество аптерапевтов России и был первым его президентом, получил диплом воздухоплавателя в Кении, был Почётным донором СССР. Из-под его пера и в его редакции вышло более 600 научных работ, в том числе монографии, руководства, альбомы.

Главный редактор и редакционная коллегия журнала «Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии» скорбят о потере профессора Люсова Виктора Алексеевича и выражают глубокие соболезнования родным, близким, друзьям и коллективу кафедры госпитальной терапии.



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 БТБ 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.

Плательщик (подпись)

ООО "Столичная Издательская Компания"

(наименование получателя платежа)

ИНН 7718527043 / КПП 771801001

(ИНН получателя платежа)

№ 40702810105000004309

(номер счета получателя платежа)

в БТБ 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.

Плательщик (подпись)

Кассир

Кассир

Квитанция

Столичная Издательская Компания

ПОДПИСКА НА 2012 г

Уважаемые Читатели!

Вы можете оформить подписку на 6 номеров и приложения 2012 г. через издательство.

Для подписки следует:

1. Заполнить анкету читателя.
2. Заполнить квитанцию (Форма №ПД-4) с двух сторон.
3. Оплатить в любом отделении Сбербанка необходимую сумму за подписку.
4. Копию квитанции о перечислении и анкету читателя выслать:
 - по почте: 107076 Москва, Стромынка 19-2. ООО «Столичная Издательская Компания»;
 - по электронной почте (сканированные копии документов): rpc@sticom.ru.

По вопросам подписки обращайтесь в издательство «Столичная Издательская Компания»:

Тел. (495) 585 4415

E-mail: rpc@sticom.ru

Информация о плательщике:

(Ф.И.О., адрес плательщика)

(ИНН налогоплательщика)

№

(номер лицевого счета (код) плательщика)

Информация о плательщике:

(Ф.И.О., адрес плательщика)

(ИНН налогоплательщика)

№

(номер лицевого счета (код) плательщика)

На этой стороне бланка Вам надо заполнить только поле
“Ф.И.О., адрес плательщика”

Анкета читателя

Фамилия.....
Имя.....
Отчество.....
Почтовый индекс
Адрес доставки (подробно)

Р
И

Контактный телефон с кодом города

Вид подписки: Индивидуальный Для предприятий и организаций



Эгитромб

клопидогрел таб. 75 мг N14, N28

Я каждого пациента
принимаю близко
к сердцу



Примите
близко к сердцу



Эгитромб (клопидогрел).

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

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

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

Регистрационный номер: ЛСР-001128/09

Дополнительная информация: ОАО ЭГИС Представительство в России, г. Москва, 121108, ул., Ивана Франко, 8

Тел: (495) 363-39-66, Факс: (495) 789-66-31, e-mail: moscow@egis.ru, www: www.ejis.ru



Вессел Дуэ Ф

ВОЗРОЖДЕНИЕ СОСУДОВ



Патогенетическое лечение сосудистых осложнений сахарного диабета

- Диабетическая нефропатия
- Диабетическая ретинопатия
- Нейроишемическая форма синдрома диабетической стопы

За счет комплексной
патогенетической защиты
сосудистой стенки и нормализации
системы гемостаза

ВЕССЕЛ ДУЭ Ф (суподексид). Регистрационные удостоверения П №012490/01 и П №012490/02 от 04.04.2008. Антикоагулянтовое средство прямого действия. Раствор для внутривенного и внутримышечного введения. Каждая ампула (2 мл) содержит: Суподексид 600 ЛЕ (липопротеинилизированная единица). Каждая капсула для приема внутрь содержит: Суподексид 250 ЛЕ. Показания к применению: ангиопатии с повышенным риском тромбообразования, в том числе и после перенесенного инфаркта миокарда; нарушение мозгового кровообращения, включая острый период ишемического инсульта и период раннего восстановления; дисциркуляторная энцефалопатия, обусловленная атеросклерозом, сахарным диабетом, гипертонической болезнью; сосудистая деменция; окклюзионные поражения периферических артерий как атеросклеротического, так и диабетического генеза; флегбопатия, тромбозы глубоких вен; микроangiопатии (нефропатия, ретинопатия, нейропатия) и макроangiопатии при сахарном диабете (синдром диабетической стопы, энцефалопатия, кардиопатия); тромбофилические состояния, антифосфолипидный синдром (назначают совместно с ацетилсалicyловой кислотой, а также вслед за низкомолекулярными гепаринами); лечение гепарининдуцированной тромботической тромбоцитопении, поскольку не вызывает и не усугубляет ее. При беременности назначается под строгим наблюдением врача. Имеется положительный опыт применения суподексида с целью лечения и профилактики сосудистых осложнений у больных диабетом типа I во II и III триместрах беременности, при развитии позднего токсикоза беременных. Противопоказания: гиперчувствительность; геморрагический диатез и заболевания, сопровождающиеся пониженной свертываемостью крови; беременность (I триместр). Способ применения и дозы. Лечение начинается с ежедневного внутримышечного введения содержимого 1 ампулы препарата или внутривенного введения биопсии или капельно, предварительно растворенного в 150-200 мл физиологического раствора, в течение 15-20 дней. Затем, в течение 30-40 дней, препарат назначают внутрь по 1 капсуле 2 раза в день между приемами пищи. Полный курс лечения повторяют не менее 2 раз в год. В зависимости от результатов обследования пациента, по усмотрению врача режим дозирования может быть изменен. Побочное действие: тошнота, рвота, боли в эпигастрии, кожная сыпь различной локализации, боль, жжение, гематома в месте инъекции. Симптомы передозировки - кровоточивость или кровотечение. Значимого взаимодействия препарата Вессел Дуэ Ф с другими лекарственными препаратами не установлено. При применении суподексида не рекомендуется одновременно использовать препараты, влияющие на систему гемостаза в качестве антикоагулянтов (прямых и непрямых) и антиагрегантов. При применении препарата необходим контроль коагулограммы. В начале и конце лечения целесообразно определить активированное частичное тромбоцитопатиновое время, антитромбин III, время кровотечения и время свертывания. Препарат увеличивает показатель активированного частичного тромбоцитопатинового времени приблизительно в полтора раза. На способность вождения автомобиля и управления механизмами препарат не влияет. См. полную информацию о препарате в инструкции по применению. Для получения полной информации о назначении обращайтесь, пожалуйста, в ООО «Альфа Вассерманн». Информация для медицинских работников (не для пациентов).

ALFA WASSERMANN

ООО «Альфа Вассерманн»
115114 Россия, Москва, Дербеневская наб. д.11, к А, сектор 2, офис 74
Тел: 7-495-913-68-39

AW-RU-VES-57(06/11)