

Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии

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

9(4)

Rational Pharmacotherapy in Cardiology

Научно-практический рецензируемый журнал для кардиологов и терапевтов

2013

**25-летний юбилей образования государственного
научно-исследовательского центра
профилактической медицины**

**Atorvastatin and endothelial dysfunction in diabetes
Аторвастатин и эндотелиальная дисфункция
при диабете**

**Реальная практика назначения статинов по данным
регистра ПРОФИЛЬ**

**Фармакогенетическое тестирование для персонализации
применения антиагрегантов**

Статины в профилактике ишемического инсульта

Бета-адреноблокаторы в периоперационном периоде

**Ингибиторы АПФ и антагонисты рецепторов ангиотензина с
позиций доказательной медицины**

**Сравнительная эффективность и безопасность новых
пероральных антикоагулянтов**

Норваск® в России 20 лет спустя

Варениклин у больных сердечно-сосудистыми заболеваниями

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

www.rpcardio.ru, www.rpcardio.com

РФК

Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии



Российское
кардиологическое общество

Государственный
научно-исследовательский
центр профилактической
медицины

Научно-практический рецензируемый журнал для кардиологов и терапевтов • Выходит с 2005 г.

РАЦИОНАЛЬНАЯ ФАРМАКОТЕРАПИЯ В КАРДИОЛОГИИ 2013; т.9, №4 RATIONAL PHARMACOTHERAPY IN CARDIOLOGY 2013; v.9, N 4

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

Тираж: 5000. Периодичность: 6 раз в год

Подписной индекс «Роспечати»:

20168 - для индивидуальных подписчиков

20169 - для предприятий и учреждений

Подписной индекс «Пресса России»:

81306 - для индивидуальных подписчиков

81309 - для предприятий и учреждений

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

Журнал включен в перечень рецензируемых научных журналов и изданий ВАК

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

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

Адрес редакции:

101990, Москва, Петроверигский пер., 10, каб. 301а

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

Editorial office address:

Petroverigsky per. 10, room 301a. Moscow 101990

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

Отпечатано:

ООО «Технология ЦД»

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

© РФК, 2005-2013

© ООО «Столичная Издательская Компания», 2013



Столичная
Издательская
Компания

Издатель: ООО «Столичная

Издательская Компания»

107076, Москва, Стромынка, 19-2

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

E-mail: rpc@sticom.ru

URL: www.rpcardio.ru, www.rpcardio.com

Корректор

Рогачевская Н.М.

Proofreader

Rogachevskaya N.M.

Перевод

Казаковцева Т.А.

Translation

Kazakovtseva T.A.

Чипигина Н.С.

Chipigina N.S.

Директор по маркетингу и продажам

Васильева И.В.

Marketing and Sales Manager

Vasilyeva I.V.

Дизайн, верстка

Меликян Т.Г.

Design, desktop publishing

Melikyan T.G.

Администратор сайта

Шипилов К.А.

Website Manager

Shipilov K.A.

Главный редактор

Оганов Р.Г.

Editor-in-Chief

Oganov R.G.

Заместители главного редактора

Бойцов С. А.

Марцевич С. Ю.

Шальнова С. А.

Deputies Editor-in-Chief

Boytsov S.A.

Martsevich S.Yu.

Shalnova S.A.

Ответственный секретарь

Масленикова Г.Я.

Executive Editor

Maslennikova G.Ya.

Выпускающий редактор

Лишута А. С.

Managing Editor

Lishuta A. S.

Редакционная коллегия

Александров Ан. А. (Москва)

Аничков Д. А. (Москва)

Ахмеджанов Н. М. (Москва)

Бурцев В. И. (Москва)

Васюк Ю. А. (Москва)

Гиляревский С. Р. (Москва)

Голиков А. П. (Москва)

Деев А. Д. (Москва)

Довгалецкий П. Я. (Саратов)

Дошчидин В. Л. (Москва)

Драпкина О.М. (Москва)

Задонченко В. С. (Москва)

Закирова А. Н. (Уфа)

Калинина А. М. (Москва)

Колос И. П. (Москва)

Конради А. О. (Санкт-Петербург)

Концевая А. В. (Москва)

Кутишенко Н. П. (Москва)

Кухарчук В. В. (Москва)

Латфуллин И. А. (Казань)

Лопатин Ю. М. (Волгоград)

Мартынов А. И. (Москва)

Матюшин Г. В. (Красноярск)

Небиеридзе Д. В. (Москва)

Никитин Ю. П. (Новосибирск)

Перова Н. В. (Москва)

Подзолков В. И. (Москва)

Поздняков Ю. М. (Жуковский)

Савенков М. П. (Москва)

Сулимов В. А. (Москва)

Ткачёва О. Н. (Москва)

Фишман Б. Б. (Великий Новгород)

Чазова И. Е. (Москва)

Шалаев С. В. (Тюмень)

Шостак Н. А. (Москва)

Якусевич В. В. (Ярославль)

Якушин С. С. (Рязань)

Editorial Board

Alexandrov An. A. (Moscow)

Anichkov D. A. (Moscow)

Akhmedzhanov N. M. (Moscow)

Burtsev V. I. (Moscow)

Vasyuk Yu. A. (Moscow)

Gilyarevskiy S. R. (Moscow)

Golikov A. P. (Moscow)

Deev A. D. (Moscow)

Dovgalevsky P. Ya. (Saratov)

Doshchitsin V. L. (Moscow)

Drapkina O.M. (Moscow)

Zadionchenko V. S. (Moscow)

Zakirova A. N. (Ufa)

Kalinina A. M. (Moscow)

Kolos I. P. (Moscow)

Konradi A. O. (St-Petersburg)

Kontsevaya A. V. (Moscow)

Kutishenko N. P. (Moscow)

Kukharchuk V. V. (Moscow)

Latfullin I. A. (Kazan)

Lopatin Yu. M. (Volgograd)

Martynov A. I. (Moscow)

Matyushin G. V. (Krasnoyarsk)

Nebieridze D. V. (Moscow)

Nikitin Yu. P. (Novosibirsk)

Perova N. V. (Moscow)

Podzolkov V. I. (Moscow)

Pozdnyakov Yu. M. (Zhukovsky)

Savenkov M. P. (Moscow)

Sulimov V. A. (Moscow)

Tkacheva O. N. (Moscow)

Fishman B. B. (Veliky Novgorod)

Chazova I. Ye. (Moscow)

Shalaev S. V. (Tyumen)

Shostak N. A. (Moscow)

Yakusevich V. V. (Yaroslavl)

Yakushin S. S. (Ryazan)

Международный редакционный совет

Адамян К. Г. (Ереван, Армения)

Вардас П. (Ираклион, Греция)

Виджайрагхаван Г. (Тируванантапурам, Индия)

ДеМария А. (Сан-Диего, США)

Джусипов А. К. (Алматы, Казахстан)

Кенда М.Ф. (Любляна, Словения)

Коваленко В.Н. (Киев, Украина)

Курбанов Р. Д. (Ташкент, Узбекистан)

Мрочек А. Г. (Минск, Беларусь)

Попович М. И. (Кишинев, Молдова)

Пушка П. (Хельсинки, Финляндия)

Стаченко С. (Эдмонтон, Канада)

Цинамдзгвришвили Б. В. (Тбилиси, Грузия)

International Advisory Board

Adamjan 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)

Kovalenko V. N. (Kyiv, Ukraine)

Kurbanov R. D. (Tashkent, Uzbekistan)

Mrochek A. G. (Minsk, Belarus)

Popovich M. I. (Kishinev, Moldova)

Puska P. (Helsinki, Finland)

Stachenko S. (Edmonton, Canada)

Tsinamdzgvrishvili B. V. (Tbilisi, Georgia)

С Правилами публикации авторских материалов в журнале «Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии» можно ознакомиться на сайте www.rpcardio.ru/www.rpcardio.com (раздел «Для авторов»). Все статьи, поступающие в редакцию для публикации, проверяются на плагиат

СОДЕРЖАНИЕ

РЕДАКЦИОННАЯ

Четверть века в поисках оптимальных путей профилактики неинфекционных заболеваний и новые задачи на будущее (к 25-летию юбилею образования Государственного научно-исследовательского центра профилактической медицины)

С.А. Бойцов, Р.Г. Оганов348

ОРИГИНАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

Эффекты аторвастатина в коррекции нарушения вазорегуляторной функции эндотелия у больных сахарным диабетом 2 типа с различной длительностью заболевания

Г.А. Батрак, С.Е. Мясоедова, О.И. Келеш354

Реальная практика назначения статинов и ее зависимость от наблюдения в специализированном медицинском центре у больных с высоким риском сердечно-сосудистых осложнений (по данным регистра ПРОФИЛЬ)

С.Ю. Марцевич, О.В. Гайсенко, С.Г. Трипкош,
Ю.В. Лукина, А.В. Загребельный362

Влияние препаратов железа и селена на показатели диастолической функции миокарда у пациентов с анемической кардиомиопатией

Е.В. Гончарова, А.В. Говорин368

Урапидил: современное средство для лечения гипертонических кризов

А.В. Мелехов, Ю.И. Островская373

Влияние симвастатина на прогноз и динамику клинического статуса у пациентов с ишемическим инсультом при назначении препарата в остром периоде заболевания. Результаты 12-месячного открытого сравнительного рандомизированного исследования

В.В. Якусевич, А.Ю. Малыгин, А.В. Кабанов379

Влияние триметазидина на показатели трансмитрального кровотока у больных с диастолической сердечной недостаточностью

Ю.Н. Федулаев, Н.С. Павлюченко, Т.В. Пинчук,
С.Х. Галачиева, А.А. Козина, В.Н. Рыженков386

Влияние оротата магния на соединительнотканый каркас и инотропную функцию сердца у пациентов с пролапсом митрального клапана.

Клинико-морфологическое исследование

А.Г. Автандилов, К.М. Дзеранова,
Т.Г. Боровая, Л.В. Диденко390

Сравнительная оценка прямых затрат на подготовку пациентов с фибрилляцией предсердий к плановой кардиоверсии с использованием дабигатрана и варфарина в реальной клинической практике

Л.Е. Кувшинова, Н.В. Фурман, П.В. Долотовская,
Я.П. Довгалецкий398

ИННОВАЦИОННАЯ КАРДИОЛОГИЯ

Значение фармакогенетического тестирования по CYP2C19 для персонализации применения антиагрегантов в кардиологической практике

К.Б. Мирзаев, Д.А. Сычев, Д.А. Андреев,
А.Б. Прокофьев404

CONTENTS

EDITORIAL

Quarter of a century in the looking for optimal ways to prevent noninfectious diseases and new tasks for the future (to the 25th anniversary of the State research center for preventive medicine founding)

S.A. Boytsov, R.G. Oganov348

ORIGINAL STUDIES

Effects of atorvastatin on endothelial dysfunction in type 2 diabetic patients with different duration of the disease

G.A. Batrak, S.E. Miasoedova, O.I. Kelesh354

Real practice of statins use and its dependence on follow-up in the specialized medical centre in patients with high cardiovascular risk (according to the PROFILE register)

S.Yu. Martsevich, O.V. Gaisenok, S.G. Tripkosh,
Yu.V. Lukina, A.V. Zagrebelsky362

Effect of iron and selenium drugs on diastolic myocardial function in patients with anemic cardiomyopathy

E.V. Goncharova, A.V. Govorin368

Urapidil: modern medicine for the treatment of hypertensive crises

A.V. Melekhov, Yu.I. Ostrovskaya373

Effect of simvastatin on the prognosis and the changes of the clinical status in patients with acute ischemic stroke. The results of the 12 month randomized, open comparative study

V.V. Yakusevich, A.Yu. Malygin, A.V. Kabanov379

Effects of trimetazidine on the transmitral blood flow in patients with diastolic heart failure

Yu.N. Fedulaev, N.S. Pavlyuchenko, T.V. Pinchuk,
S.Kh. Galachieva, A.A. Kozina, V.N. Ryzhenkov386

Effect of magnesium orotate on connective tissue matrix and cardiac inotropic function in patients with mitral valve prolapse.

Clinical and morphological study

A.G. Avtandilov, K.M. Dzeranova,
T.G. Borovaya, L.V. Didenko390

Comparison of direct costs of dabigatran and warfarin therapy in patients with non-valvular atrial fibrillation during preparation for elective cardioversion in the real clinical practice

L.E. Kuvshinova N.V. Furman,
P.V. Dolotovskaya, Ya.P. Dovgalevsky398

INNOVATIVE CARDIOLOGY

The significance of pharmacogenetic CYP2C19 testing for personalization of the antiplatelet therapy in cardiology practice

K.B. Mirzaev, D.A. Sychev, D.A. Andreev,
A.B. Prokofiev404

ТОЧКА ЗРЕНИЯ**Статины в профилактике ишемического инсульта**

А.В. Сусеков, А.Б. Блохин, З.Г. Лугинова, Е.Ю. Соловьева,
Н.В. Мальцева, О.Е. Тарасова, В.В. Кухарчук409

Предсердный фиброз – морфологическая основа фибрилляции предсердий

О.М. Драпкина, А.В. Емельянов417

Применение бета-адреноблокаторов в периоперационном периоде: насколько убедительны доказательства?

В.В. Самойленко, О.П. Шевченко, В.И. Бурцев420

Ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента и антагонисты рецепторов ангиотензина: есть ли основания говорить о равенстве двух классов препаратов с позиций доказательной медицины

С.Ю. Марцевич427

Сравнительная эффективность и безопасность новых пероральных антикоагулянтов

В.А. Сулимов, Д.А. Напалков, А.А. Соколова433

АКТУАЛЬНЫЕ ВОПРОСЫ КЛИНИЧЕСКОЙ ФАРМАКОЛОГИИ**Ацетилсалициловая кислота: спорные и нерешенные вопросы**

Е.Н. Данковцева439

Статины и риск развития сахарного диабета

О.М. Драпкина444

Норваск® в России 20 лет спустя: продолжение истории

А.В. Руденко, Б.А. Руденко448

Варениклин у больных сердечно-сосудистыми заболеваниями – друг или враг?

Ю.В. Лукина, С.Ю. Марцевич455

ИНФОРМАЦИЯ**III Международный форум кардиологов и терапевтов, 18-20 марта 2014 г., Москва**

Информационное письмо459

III Научно-образовательная конференция кардиологов и терапевтов Кавказа, 29-30 октября 2013 г.

Информационное письмо462

В России зарегистрирован Эликвис® (апиксабан) – препарат для профилактики инсульта и системной эмболии у пациентов с неклапанной фибрилляцией предсердий

.....465

В России зарегистрирован Депренорм® МВ 70 мг (триметазидин) – первый цитопротектор однократного приема

.....466

Подписка на журнал467

POINT OF VIEW**Statins in prevention of ischemic stroke**

A.V. Susekov, A.B. Blohin, Z.G. Luginova, E.J. Soloveva,
N.V. Maltseva, O.E. Tarasova, V.V. Kuharchuk409

Atrial fibrosis is a morphological basis of atrial fibrillation

O.M. Drapkina, A.V. Emelyanov417

Use of beta-blockers in the perioperative period: how strong are the evidences?

V.V. Samoylenko, O.P. Shevchenko, V.I. Burtsev420

Angiotensin converting enzyme inhibitors and angiotensin receptor blockers: is there a reason to consider an equivalence of two drug classes from the evidence based medicine standpoint

S.Yu. Martsevich427

Comparative efficacy and safety of new oral anticoagulants

V.A. Sulimov, D.A. Napalkov, A.A. Sokolova433

CURRENT QUESTIONS OF CLINICAL PHARMACOLOGY**Acetylsalicylic acid: controversial and outstanding issues**

E.N. Dankovtseva439

Statins and the risk of diabetes mellitus

O.M. Drapkina444

Norvasc® in Russia 20 years later: continuation of the history

A.V. Rudenko, B.A. Rudenko448

Varenicline in patients with cardiovascular diseases – friend or enemy?

Yu.V. Lukina, S.Yu. Martsevich455

INFORMATION**III International forum of cardiology and internal medicine, March 18-20, 2014, Moscow**

Information letter459

III Caucasus scientific and educational conference of cardiology and internal medicine, October 29-30, 2013

Information letter462

Eliquis® (apixaban) – drug for prevention of the stroke and embolism in patients with non-valvular atrial fibrillation has been registered in Russia

.....465

Deprenorm® MR 70 mg (trimetazidine) – the first once daily administrated cytoprotector

.....466

Subscription to the journal467

ЧЕТВЕРТЬ ВЕКА В ПОИСКАХ ОПТИМАЛЬНЫХ ПУТЕЙ ПРОФИЛАКТИКИ НЕИНФЕКЦИОННЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ И НОВЫЕ ЗАДАЧИ НА БУДУЩЕЕ

(К 25-ЛЕТНЕМУ ЮБИЛЕЮ ОБРАЗОВАНИЯ ГОСУДАРСТВЕННОГО НАУЧНО-ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКОГО ЦЕНТРА ПРОФИЛАКТИЧЕСКОЙ МЕДИЦИНЫ)

С.А. Бойцов*, Р.Г. Оганов

14 марта 1988 г. министр здравоохранения СССР академик Е.И. Чазов подписал приказ о создании Всесоюзного научно-исследовательского центра профилактической медицины Минздрава СССР, основной задачей которого стала разработка и внедрение научно-обоснованных методов выявления и профилактики социально-значимых неинфекционных заболеваний. Центр был создан на базе Института профилактической кардиологии ВКНЦ АМН СССР, научные направления которого наиболее близко соответствовали задачам, стоящим перед вновь организованным Центром.

Широкомасштабные исследования, направленные на изучение эпидемиологии сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) и возможностей их профилактики на популяционном, групповом и индивидуальном уровнях в организованных коллективах и среди свободно живущего населения, начались в СССР под руководством ВКНЦ АМН СССР, созданного в 1975 г., хотя отдельные эпидемиологические исследования (И.С. Глазунов, В.И. Метелица, Н.А. Мазур) проводились и раньше в Институте кардиологии АМН СССР. К этому времени в США и Европе уже были выполнены крупные эпидемиологические исследования (Фрамингемское, Семи стран) в ходе которых были разработаны методические основы подобных исследований, изучена распространенность факторов риска и их вклад в развитие ССЗ.



Сведения об авторах:

Бойцов Сергей Анатольевич – д.м.н., профессор, директор ГНИЦ ПМ, руководитель отдела клинической кардиологии и молекулярной генетики того же центра

Оганов Рафаэль Гегамович – д.м.н., профессор, академик РАМН, в.н.с. ГНИЦ ПМ

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

Первым крупным эпидемиологическим исследованием в СССР стала кооперативная программа по изучению распространенности ишемической болезни сердца (ИБС) и факторов риска среди мужчин 20-59 лет в различных регионах страны (руководитель Г.С. Жуковский). Эта программа выполнялась в 12 городах (Москва, Киев, Таллин, Нальчик, Тбилиси, Баку, Ашхабад, Фрунзе, Алма-Ата, Новосибирск, Норильск, Якутск) с использованием методологии, принятой на международном уровне, что позволило сравнивать результаты, полученные в разных городах, между собой и с зарубежными странами. Среди обследованных были различные, в том числе и уникальные популяции, как, например, аборигены Чукотки, живущие на побережье и на континенте, что позволило более четко определить связь между особенностями образа жизни и распространенностью ИБС. Часть проспективных данных этого кооперативного исследования впоследствии была использована при разработке международной программы по оценке риска смерти от ССЗ (SCORE), соавтором которой является Государственный научно-исследовательский центр профилактической медицины Минздрава России.

С целью разработки технологий ранней профилактики ССЗ были начаты крупные исследования по изучению эпидемиологии и возможностей профилактики атерогенных дислипидемий и других предшественников атеросклероза среди детей и подростков (руководители Н.В. Перова и А.А. Александров). Так, было показано, что у детей 11-13 лет с генетической предрасположенностью липидный спектр отличается от такового у детей здоровых родителей более высокими уровнями холестерина липопротеинов низкой плотности (ХС ЛПНП), триглицеридов, отношения АпоВ/АпоА-1 и более низкими значениями холестерина липопротеинов высокой плотности (ХС ЛПВП).

Благодаря этим исследованиям были определены процентильные распределения основных факторов риска среди детей и подростков разного возраста, а также показана возможность предупреждения появления факторов риска в этом возрасте. Длительные проспективные наблюдения позволили определить устойчивость факторов риска при взрослении подростков.

Изучение распространенности атерогенных дислипидемий и их связи с ССЗ (руководитель Н.В. Перова) практически заложили основы клинической липидологии в стране и позволили определить набор показателей, детерминирующих физиологическое состояние систем обмена липидов и углеводов, которые могут служить биомаркерами для диагностики нарушений и мишенями для их коррекции.

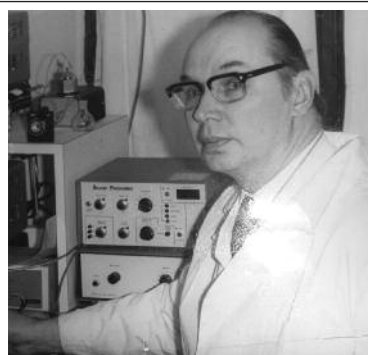
К концу 70-х г.г. прошлого века стало очевидным, что успех в борьбе с артериальной гипертензией (АГ) зависит не только и даже не столько от наличия эффективных препаратов, сколько от осведомленности населения о наличии повышенного артериального давления (АД), приверженности к регулярному



Академик АМН СССР Е.И. Чазов



Профессор И.С. Глазунов



Профессор В.И. Метелица



Профессор Г.С. Жуковский

лечению и достижения целевых уровней АД. В то же время вопросы практической реализации контроля АД, особенно на популяционном уровне, во многом оставались открытыми. Поэтому важная роль для решения этих проблем в СССР принадлежит кооперативной программе по контролю АД среди работающих мужчин 30-54 лет крупных промышленных предприятий 17 городов (руководитель А.Н. Бритов). Эта программа показала, что активное выявление лиц с АД, привлечение их к регулярному и эффективному лечению привело к снижению общей смертности на 17,3%, смертности от инсульта – на 48,4%, не смертельного инфаркта – на 23,9%. Опыт, накопленный в ходе выполнения этой программы, в дальнейшем был использован при разработке различных государственных документов и программ по борьбе с АД.

Для решения вопросов организации профилактики ССЗ в первичных службах здравоохранения большая заслуга принадлежит 5-летней кооперативной программе многофакторной профилактики ИБС, которая выполнялась в Москве, Каунасе, Минске, Фрунзе, Ташкенте, Харькове среди мужчин 40-59 лет (руководитель Л.В. Чазова).

Анализ программы в Москве показал, что благодаря активной немедикаментозной и медикаментозной профилактике удалось снизить смертность от ССЗ среди лиц, перенесших инфаркт миокарда на 38%, страдающих стенокардией – на 50%, имеющих 3 и более факторов риска, но без клинических признаков заболевания – на 55% по сравнению с группой пациентов, находившихся под обычным наблюдением участковых врачей. В последующем на основании данных этой программы была построена модель оценки риска хронических неинфекционных заболеваний (ОРИСКОН), которая сегодня внедряется в ряде государственных учреждений (руководитель А.М. Калинина). Сегодня опыт программы многофакторной профилактики ИБС оказывает неоценимую помощь при разработке и внедрении мероприятий по профилактике неинфекционных заболеваний (НИЗ).

Совершенствование технологий вторичной профилактики ИБС и АД проводилось под руководством В.И. Метелицы совместно с кардиологами из Томска, Киева, Харькова, Эстонии, Узбекистана и других мест в рамках кооперативных программ по изучению эффективности антиангинальных и антигипертензивных препаратов. В этих программах широко использовались фармакокинетические и фармакодинамические методы, повторные тесты с физической нагрузкой, оценка эффективности по конечным точкам.

Под руководством Д.М. Аронова продолжались исследования по реабилитации больных ССЗ, при этом большое внимание уделялось эффективности программ физических тренировок различной интенсивности с оценкой результатов по жестким «конечным точкам».

Клинические исследования были направлены на совершенствование методов раннего выявления и лечения ИБС, для чего использовались и инвазивные методы, в частности, коронарография. Сотрудники клинического отдела В.П. Мазаев и Н.А. Грацианский одними из первых в СССР выполнили ангиопластику стенозированной коронарной артерии.

Важным событием и стимулом в развитии профилактической кардиологии явилось проведение в Москве в 1985 г. I Международной конференции по профилактической кардиологии, в которой приняли участие всемирно известные ученые Дж. Роуз, Д. Стамлер, Г. Блэкборн, Р. Леви, П. Пушка, К. Пиорала, З. Пиша и другие. Президентом конференции был Е.И. Чазов, практическая организация легла, в основном, на сотрудников Института профилактической кардиологии, что позволило им много общаться с зарубежными коллегами и обмениваться имеющимся опытом. После этой конференции сотрудники Института профилактической кардиологии, а затем Центра профилактической медицины приглашались для участия в разработке различных международных документов в области профилактики заболеваний и для выступлений на международных форумах.



Профессор Н.В. Перова



Профессор А.Н. Бритов



Профессор Д.М. Аронов



Профессор Л.В. Чазова



Профессор В.П. Мазаев

Опыт, накопленный в ходе выполнения эпидемиологических и профилактических кардиологических программ, позволил сотрудникам Центра выдвинуть совершенно новое в то время положение о целесообразности интегрированного подхода к профилактике сердечно-сосудистых и других неинфекционных заболеваний, так как они имеют общие факторы риска (И.С. Глазунов). Это положение было активно поддержано Е.И. Чазовым, который в 1983 г. в журналах «Терапевтический архив» и «Бюллетень ВОЗ» опубликовал статью о проблемах профилактики с позиции специализации и интеграции, где обосновывал целесообразность интегрированного подхода.

Под влиянием этих предложений руководитель департамента ЕРБ ВОЗ Е.А. Лепарский создает программу СИНДИ (Countrywide Integrated Noncommunicable Diseases Intervention). Первым координатором международной программы СИНДИ был назначен Институт профилактической кардиологии ВКНЦ АМН СССР, который выполнял эти функции до распада СССР.

В СССР, а затем и в Российской Федерации в программе СИНДИ (руководитель И.С. Глазунов) участвовали коллективы в 20 городах. Основными направлениями развития программы СИНДИ в России были:

- разработка политики и стратегии профилактики НИЗ. Подготовка и издание соответствующих документов. Первым таким документом был доклад «К здоровой России. Политика укрепления здоровья и профилактики заболеваний: приоритет — основные неинфекционные заболевания»;
- подготовка методических материалов и кадров для проведения эпидемиологических и профилактических программ;
- разработка и проведение мониторинга поведенческих факторов риска НИЗ;
- проведение кампаний по укреплению здоровья и профилактики НИЗ. В частности, кампании по борьбе с курением «Брось курить и победи»;
- реализация эпидемиологических и профилактических проектов.

В вышеупомянутых исследованиях названы только их руководители, но в то же время понятно, что в них участвовали многие сотрудники, которые и сегодня продолжают успешно развивать профилактическую медицину в России: А.М. Калинина, С.А. Шальнова, Р.А. Потемкина, С.Ю. Марцевич, Н.В. Погосова, М.Г. Бубнова, Д.М. Аронов, В.А. Метельская, В.В. Константинов, Г.Я. Масленникова, А.Д. Деев, А.А. Александров, Е.В. Кокурина, Е.В. Бочкарева, И.А. Скрипникова, Д.В. Небиеридзе, М.Н. Мамедов, В.М. Горбунов и многие другие.



I Международная конференция по профилактической кардиологии, Москва, 1985 г.

Сотрудничество с республиками СССР, а после распада Союза — с регионами РФ осуществлялось, в основном, в рамках кооперативных программ, а также профильных комиссий Минздрава РФ. В выполнении эпидемиологических проектов активное участие принимали ученые из С-Петербурга (А.Н. Климов, В.А. Алмазов, Д.В. Шестов), Новосибирска (Ю.П. Никитин, В.В. Гафуров, Г.И. Симонова, К.Р. Седов), Томска (Р.С. Карпов), Тюмени (В.А. Кузнецов), Каунаса (З. Янушкевичус, В. Грабаускас), Киева (И.П. Смирнова), Краснодара (В.А. Габинский). Исследования по контролю артериальной гипертензии, многофакторной профилактике ИБС, интегрированной профилактики НИЗ возглавляли ученые Д.А. Глубоков, Э.Г. Волкова, О.Ф. Калёв (Челябинск), В.Г. Кавтарадзе (Тбилиси), К.Г. Адямян (Ереван), Л.Т. Малая (Харьков), М.М. Миррахимов (Фрунзе), А.М. Шургая (Новосибирск), Н.И. Дроздецкий, И.В. Фомин (Н.Новгород), К.И. Иванов (Якутск), Р.А. Касимов (Вологда), А.В. Баубинене (Каунас), Н.А. Андреев (Рига). Большинство из этих ученых возглавляли одновременно несколько проектов по эпидемиологии и профилактике.

Конечно, 90-ые годы в первую очередь нанесли удар по профилактическому направлению, но, тем не менее, Центру профилактической медицины удалось выжить и сегодня, продолжая совершенствовать то, что уже было сделано, интенсивно развиваются новые направления с использованием современных достижений науки и техники.

С 2003 г., когда уровень смертности населения от НИЗ имел максимальное значение за всю историю страны, наметилась вполне устойчивая тенденция снижения смертности от ССЗ. Наиболее вероятно, что основными причинами этого послужила экономическая и социальная стабилизация в обществе, что сопровождалось ростом доходов на душу населения и одновременно ростом расходов на здравоохранение, в том числе в рамках Национального проекта «Здоровье», стартовавшего в 2006 г. С этого времени в лечебной практике существенно увеличилась частота назначения статинов, ингибиторов АПФ, бета-адреноблокаторов и антитромбоцитарных препаратов, и в настоящее время она соответствует уровню европейских стран. Следует, правда, отметить, что дозировка назначаемых препаратов, как правило, не отвечает необходимой для достижения целевых показателей, а комплаентность пациентов к терапии явно недостаточна, в том числе по причине отсутствия механизма лекарственного страхования. Безусловно, важную роль в снижении смертности от ССЗ сыграло увеличение количества операций по коронарному шунтированию и стентированию венечных артерий сердца (в том числе у больных с острым коронарным синдромом), но пока их



Первая глобальная министерская конференция по здоровому образу жизни и неинфекционным заболеваниям, Москва, 2011 г.



Академик РАМН Р.Г. Оганов

число явно не достигло необходимого уровня. Значимую роль в снижении смертности от ССЗ сыграла подпрограмма «Артериальная гипертензия» в рамках Федеральной целевой программы «Предупреждение и борьба с социально значимыми заболеваниями». В целом, как показал анализ, выполненный по методике ИМ-РАСТ (С.А. Шальнова, А.Д. Деев, 2011 г.), снижение смертности от ССЗ за период с 2003 по 2006 г.г. на 59,6% произошло за счет уменьшения степени выраженности факторов риска, и только на 29,4% – за счет лечебных мероприятий (11% причин, влияющих на снижение, не объяснимы). Среди факторов риска наибольшее влияние на уменьшение уровня смертности в стране оказали снижение популяционного давления (47,6%), изменение профиля курения (25,2%), снижение популяционного уровня холестерина (14,8%) и распространенности ожирения (15,8%).

С учетом накопленного 25-летнего собственного опыта Центра, а также большого международного опыта, закрепленного в документах ВОЗ, современная работа по профилактике НИЗ строится по принципу реализации трех стратегий – популяционной, стратегии высокого риска и вторичной профилактики. Популяционная стратегия предполагает повышение информированности населения о факторах риска НИЗ и мотивацию к ведению здорового образа жизни. Данная стратегия весьма эффективна, но результаты ее можно ожидать не ранее, чем через 5-10 лет. Затраты на мотивирование населения к ведению здорового образа жизни и обеспечение нормативно-правовой базы относительно невелики, но не прямые затраты государства и бизнеса на обеспечение условий для ведения здорового образа жизни могут быть весьма существенны. Стратегия высокого риска направлена на выявление в популяции людей с высоким риском НИЗ и коррекцию факторов риска. Данная стратегия, реализуемая главным образом через диспансеризацию и профилактические медицинские осмотры населения, весьма затратна, но особенно важна в нашей стране для снижения смертности среди мужчин среднего возраста, и может дать весьма быстрый результат – через 3-4 года. Стратегия вторичной профилактики предполагает обеспечение качественного лечения людей, уже имеющих доказанные НИЗ, коррекцию их факторов риска и повышение мотивации пациентов к лечению. Эта стратегия достаточно эффективна и тоже может дать весьма быстрый эффект (через 3-4 года), но наиболее затратна, и до сих пор была практически единственной полноценно реализуемой стратегией в нашей стране. Очевидно, что только одновременная реализация всех трех стратегий позволит добиться значимого, быстрого и стабильного эффекта в снижении смертности от НИЗ.

Существенный импульс ускорения профилактики НИЗ в стране придала состоявшаяся в апреле 2011 г. в Москве Первая глобальная министерская конференция по здоровому образу жизни и неинфекционным заболеваниям, по итогам работы которой была принята декларация. Декларация четко обозначила, что профилактика и контроль НИЗ требуют регулирования и ре-

ализации широкого ряда многоуровневых и межсекторальных (межведомственных) мер, направленных на весь спектр детерминант НИЗ с целью создания необходимых условий для ведения здорового образа жизни. Это включает в себя не только продвижение здорового образа жизни, но и обеспечение условий для его реализации посредством соответствующего законодательного, политического и экономического обеспечения, а также создания системы медицинских мер профилактики и выявления заболеваний на самой ранней стадии. В принятом документе подчеркивается, что эффективная профилактика и контроль НИЗ требуют согласованных действий правительства на всех уровнях (национальном, субнациональном и местном) в целом ряде секторов, таких как система здравоохранения, образование, энергетика, сельское хозяйство, спорт, транспорт и градостроительство, экология, труд, промышленность и торговля, финансы и экономическое развитие.

Отдельным образом надо отметить принятие 22 ноября 2011 г. Федерального закона «Об основах охраны здоровья граждан Российской Федерации», который создал реальную нормативную базу для организации широкомасштабных мер профилактики НИЗ в стране.

Задачи, которые в настоящее время стоят перед ГНИЦ, условно можно разделить на организационно-методические и научно-исследовательские. Среди организационно-методических задач, содержащих, безусловно, и научную компоненту, в первую очередь надо обозначить научно-методическое сопровождение процесса выполнения подпрограммы «Профилактика неинфекционных заболеваний и формирование здорового образа жизни» в рамках Государственной программы «Развитие здравоохранения на период 2013-2020 г.г.», которая в свое время была подготовлена при самом активном участии сотрудников Центра. Данная подпрограмма построена по принципу реализации двух первых стратегий профилактики НИЗ и включает в себя два основных блока. Первый блок – это информирование населения о факторах риска, мотивирование к ведению здорового образа жизни и обеспечение для этого условий, то есть реализация популяционной стратегии. По определению министра здравоохранения России В.И. Скворцовой, данное направление получило название «создание единой профилактической среды». Важной задачей настоящего времени является привлечение к процессу формирования здорового образа жизни представителей органов исполнительной власти субъектов Российской Федерации, администрации муниципальных образований, образовательных структур, руководителей бизнеса, трудовых коллективов, системы медицинского и социального страхования, общественных организаций, религиозных конфессий через повышение их уровня информированности о проблеме НИЗ и способах ее решения. Координация всей этой работы в стране осуществляется под руководством Правительственной комиссии по охране здоровья граждан, возглавляемой премьер-министром Д.А. Медведевым. Но аналогичные



Профессор С.А. Бойцов

структуры должны быть созданы и в каждом субъекте Российской Федерации.

Второй блок подпрограммы предусматривает организацию новой модели диспансеризации и профилактических медицинских осмотров взрослого населения, разработанной при самом активном участии сотрудников Центра и нацеленной на раннее выявление преимущественно НИЗ и факторов риска их развития, а также их коррекцию. В процессе организации диспансеризации и профилактических осмотров одновременно решаются важнейшие задачи создания инфраструктуры медицинской профилактики (организация центров медицинской профилактики во всех субъектах и крупных городах Российской Федерации, создание отделений/кабинетов медицинской профилактики во всех поликлиниках и врачебных амбулаториях, укрепление центров здоровья и расширение их сети), а также повышения уровня знаний в области профилактики НИЗ у всех сотрудников существующих и вновь создаваемых структур. Повышение уровня знаний должно быть организовано в два этапа. На первом этапе необходимо быстро, в течение года организовать обучение указанных категорий сотрудников в рамках циклов тематического усовершенствования. Второй этап имеет более длительный характер и касается базовой подготовки врачей и среднего медицинского персонала, для чего необходимо произвести корректировку Федерального государственного образовательного стандарта, соответствующих учебных программ дипломной подготовки, а также обеспечить внесение в учебники внутренних болезней информации по профилактике НИЗ. Параллельно совместно с профессиональными обществами должно быть организовано своевременное обновление и продвижение в практику рекомендаций по профилактике НИЗ.

В задачи Центра по организационно-методическому сопровождению диспансеризации входит ее мониторинг и оперативный анализ, уточнение эффективности применяемых методов исследования (чувствительность, специфичность, безопасность, экономическая обоснованность) и состава специалистов, принимающих участие в диспансеризации, уточнение структуры и функций отделения/кабинета медицинской профилактики и функциональных связей всех участников диспансеризации (участковые врачи, отделения/кабинеты медицинской профилактики/центры здоровья), отработка технологии краткого и углубленного профилактического консультирования, а также оценка медико-экономической эффективности диспансеризации.

Реализация стратегии вторичной профилактики формально в подпрограмму Государственной программы «Профилактика неинфекционных заболеваний и формирование здорового образа жизни» не входит, поскольку она является содержанием других подпрограмм. Тем не менее, в задачи Центра входит научно-методическое сопровождение диспансерного наблюдения за пациентами с НИЗ как важнейшего элемента вторичной профилактики. В качестве отдельной задачи в рамках вторичной профилактики следует считать научное обоснование и внедрение профилактических мер в практику работы стационаров через организацию там кабинетов медицинской профилактики. Большим резервом медицинской профилактики являются также санаторно-курортные организации, где следует налаживать систематическую работу по диагностике и коррекции факторов риска НИЗ.

Эффективность государственной программы существенно может быть повышена, если ее реализация в субъектах Российской Федерации будет организована через посредство аналогичных программ в масштабах всех регионов страны. В течение первой половины 2013 г. сотрудниками Центра при организационной

поддержке Минздрава было организовано заслушивание представителей органов исполнительной власти и центров медицинской профилактики практически всех субъектов Российской Федерации о готовности региональных программ профилактики НИЗ. К настоящему времени эта работа завершена, и в субъектах Российской Федерации идет утверждение этих программ. Несмотря на то, что заслушивание проводилось неоднократно, в программах многих регионов все равно сохраняются основные типовые ошибки, такие как недостаточность механизмов межведомственного взаимодействия и нормативно-правовой базы для реализации программ, а также недостаточность финансирования. Обучение лиц, принимающих решение, и методическая помощь в преодолении указанных недостатков являются важными задачами в работе Центра в плане организации систематической работы по профилактике НИЗ через программные механизмы. Сюда же следует отнести задачи по организации программных действий на уровне муниципальных образований. В стране накоплен немалый опыт такой работы (в частности, в г.Электросталь в рамках программы CINDI, в Вологодской области, в Ступинском районе Московской области), но он требует обобщения и распространения на всю страну.

В рамках реализации Федеральной и региональных программ предстоит решение очень важной и непростой задачи по обеспечению выполнения одного из ключевых документов, обеспечивающих успешность действий по профилактике НИЗ, а именно – Федерального закона от 23 февраля 2013 г. №15-ФЗ «Об охране здоровья граждан от воздействия окружающего табачного дыма и последствий потребления табака». Данный закон является законом непрямого действия и требует целого ряда вторичных документов, которые должны быть подготовлены различными ведомствами. Мониторинг своевременности и качества этого процесса Центру следует считать своей отдельной задачей. При этом особое внимание Центра должно быть уделено методическому сопровождению работы по превращению всех медицинских учреждений страны в свободные от табачного дыма.

Важным аспектом организационно-методической деятельности Центра является продолжение активной работы по совершенствованию нормативной базы профилактики НИЗ. В ближайшее время должны быть осуществлены корректировка Положения об организации оказания первичной медико-санитарной помощи взрослому населению (Приказ Минздравсоцразвития России от 15.05.2012 №543н), а также разработаны Порядок профилактики хронических неинфекционных заболеваний в медицинских организациях, стандарт первичной медико-санитарной помощи пациентам по коррекции основных факторов риска развития хронических неинфекционных заболеваний в амбулаторных условиях.

Среди основных перспективных научных исследований в области профилактики НИЗ в первую очередь надо назвать продолжение работы по организации и проведению долговременного эпидемиологического мониторинга факторов риска неинфекционных заболеваний в субъектах Российской Федерации, различающихся по демографическим, экономическим и климато-географическим характеристикам. Данные мониторинга, во-первых, требуются для оценки хода реализации Государственной программы «Развитие здравоохранения в Российской Федерации», а также для правильного выбора направления действий, как на уровне отдельных регионов, так и страны в целом. Результаты мониторинга позволят разработать инструмент эпидемиологического моделирования, то есть прогнозирования развития ситуации в отношении смертности от ССЗ и сравнения эф-

фективности различных моделей профилактического вмешательства. Очень сложным, достаточно затратным, но крайне необходимым делом является задача создания механизма длительного когортного наблюдения на базе эпидемиологического мониторинга как минимум двух различных по своим характеристикам регионов страны. В Ивановской области такая работа при поддержке регионального правительства уже началась.

Для регулярной оценки состояния работы по вторичной и первичной профилактике НИЗ в реальных условиях первичной медико-санитарной и специализированной медицинской помощи предстоит не только продолжить, но и расширить практику ведения регистров. Помимо продолжающихся в настоящее время госпитальных регистров острого инфаркта миокарда и инсультов, а также поликлинического регистра сердечно-сосудистых заболеваний, следует в ближайшее время организовать госпитальный регистр хронической сердечной недостаточности, а также поликлинические регистры фибрилляции предсердий и старческой деменции.

В середине первого десятилетия нового века, как раз в период максимального подъема уровня смертности от ССЗ, в рамках проведенного сотрудниками Центра исследования КООРДИНАТА был показан очень высокий вклад фактора депрессии в смертность больных с ишемической болезнью сердца и артериальной гипертензией. В настоящее время в условиях социально-экономической стабилизации и снижения смертности от ССЗ очень важно вновь произвести оценку роли фактора депрессии в рамках исследования, аналогичного по задачам ранее проведенному.

Как говорилось выше, в 80-х гг. прошлого столетия было показано, что благодаря активной немедикаментозной и медикаментозной профилактике в условиях поликлиники возможно достоверно и значительно снизить смертность среди лиц, имеющих доказанные ССЗ. Достаточно очевидно, что в настоящее время в период интенсификации профилактической работы также необходимо организовать и провести крупное исследование, которое позволило бы оценить эффективность диспансеризации, профилактических медицинских осмотров, диспансерного наблюдения, а также образовательных программ в рамках первичной медико-санитарной помощи.

Предварительный анализ показывает существенные колебания в уровне смертности от НИЗ в различных климато-географических зонах нашей страны с учетом времени года, что можно рассматривать как дополнительный резерв для ее снижения в случае выявления причин данного явления. В этих целях необходимо проведение исследований о связи смертности от НИЗ с заболеваемостью гриппом и острыми респираторными инфекциями, фактом прививки против гриппа, а также изучение особенностей уровня АД в зимнее и летнее время в регионах, относящихся к различным климато-географическим зонам.

До настоящего времени генетические факторы риска не подтвердили своей достаточной предсказательной способности. Однако обстоятельство, что фактор наследственности в отношении ССЗ, онкологических заболеваний и сахарного диабета относится

к факторам риска с весьма высоким уровнем доказательности, позволяет надеяться на сохранение перспективы получения хороших научных результатов в этом отношении. Перспективность данного направления безусловна, поскольку обнаружение генетических факторов риска позволит прогнозировать развитие НИЗ с самого раннего детства, а значит – персонифицированно и своевременно начинать применение превентивных мер. Особенные надежды в последнее время возлагаются на соединение результатов полногеномного или полноэкзомного сиквенса с результатами ретроспективного и проспективного методов эпидемиологического мониторинга НИЗ с применением биоинформационных подходов для обсчета и анализа полученных данных. Перспективным направлением является также соединение данных эпидемиологических и эпигенетических исследований. Эпигенетика, учитывающая особенности структурного состояния гена вследствие метилирования ДНК и и/или деацетилирования гистонов, в свою очередь влияющих на уровень экспрессии генов, позволяет рассчитывать на значительное увеличение предсказательной способности генетических исследований. Методические возможности Центра позволяют в полной мере активно проводить все подобные исследования уже в настоящее время.

К области персонифицированной предсказательной медицины относятся также ранее начатые и активно продолжающиеся в Центре исследования по поиску комплекса маркеров, опирающихся на результаты метаболомики и липидомики, а также методов визуализации атеросклеротического поражения сонных артерий в целях определения факта, степени выраженности, стабильности и прогностической значимости атеросклеротического поражения коронарных артерий и магистральных артерий головы.

К отдельному направлению относятся также исследования по сопоставлению прогностической значимости процессов атерогенеза и сосудистого старения, в том числе ассоциированного с возрастными метаболическими изменениями и спецификой микробиома человека. Перспективными являются метагеномные исследования, изучающие генетический материал некультивируемых микробов, то есть с набором ДНК всех микроорганизмов, находящихся в кишечнике человека.

Кроме перечисленных выше научно-исследовательских задач в области профилактики НИЗ, непосредственно стоящих перед Центром в настоящее время, существует еще целый ряд нерешенных вопросов, к которым, вполне возможно, потребуются обращение в недалеком будущем. К этим вопросам в первую очередь относятся медикаментозная профилактика артериальной гипертензии и атеросклероза, а также оценка целесообразности и эффективности полипила для профилактики НИЗ. Более отдаленным, но тоже перспективным является изучение эффективности и безопасности вакцинирования для предупреждения развития АГ и атеросклероза.

Поступила: 01.08.2013

Принята в печать: 02.08.2013

EFFECTS OF ATORVASTATIN ON ENDOTHELIAL DYSFUNCTION IN TYPE 2 DIABETIC PATIENTS WITH DIFFERENT DURATION OF THE DISEASE

G.A. Batrak^{1*}, S.E. Miasoedova¹, O.I. Kelesh²

¹ Ivanovo State Medical Academy. Engelsa prospect 8, Ivanovo, 153012, Russia

² Municipal Clinical Hospital №4. Shoshina ul 8, Ivanovo, 153005, Russia

Aim. To evaluate dynamics of endothelial vasoregulatory function in type 2 diabetic patients after 6 months of combined treatment with atorvastatin 20 mg/day depending on the disease duration and target lipid levels achievement.

Material and methods. The total of 161 type 2 diabetic patients with dyslipidemia were enrolled into non-randomized open-label study, of which 149 patients were assigned to a group of follow-up (group 1) and 12 – to a group of comparison (group 2). All the patients received combined antihypertensive and glucose-lowering therapy. Patients of group 1 were additionally receiving atorvastatin 20 mg/day. Parameters of glucose and lipid metabolism and reactive hyperemia test were assessed in all patients initially and 6 months later.

Results. Patients with newly diagnosed diabetes were more likely to restore endothelial vasoregulatory function as compared to the patients with 1-5 and 6-10 years of diabetes duration (56% vs 42% and 35%, respectively). Patients who reached target lipid levels as compared with those who didn't, more often revealed normalization of endothelial function (38% vs 33%, respectively). Atorvastatin benefited was more effective in newly diagnosed diabetic patients who had achieved target lipid levels.

Conclusion. Addition of atorvastatin to glucose-lowering and antihypertensive treatment can restore endothelial vasoregulatory function in 6 months in more than half of new-onset type 2 diabetic patients. Maximal effect of combined therapy with atorvastatin is obtained at early stages of diabetes mellitus and at target lipid levels achievement.

Key words: diabetes mellitus, endothelial vasoregulatory function, disease duration, atorvastatin.

Ration Pharmacother Cardiol 2013;9(4):354–361

Эффекты аторвастатина в коррекции нарушения вазорегуляторной функции эндотелия у больных сахарным диабетом 2 типа с различной длительностью заболевания

Г.А. Батрак^{1*}, С.Е. Мясоедова¹, О.И. Келеш²

¹Ивановская государственная медицинская академия. 153012, Иваново, просп. Ф. Энгельса, 8

²Городская клиническая больница №4. 153005, Иваново, ул. Шошина, 8

Цель. Изучить динамику вазорегуляторной функции эндотелия через 6 мес комбинированной терапии с применением аторвастатина в дозе 20 мг/сут у больных сахарным диабетом (СД) 2 типа в зависимости от длительности заболевания и достижения целевых уровней липидов.

Материал и методы. В нерандомизированное открытое исследование включен 161 пациент с СД 2 типа и дислипидемией, из которых 149 пациентов составили группу наблюдения (группа 1), а 12 пациентов – группу сравнения (группа 2). Все пациенты получали комбинированную антигипертензивную и гипогликемическую терапию. Пациенты группы 1 дополнительно получали аторвастатин 20 мг/сут. Всем пациентам исходно и через 6 мес проводилась оценка показателей углеводного и липидного обмена, проба с реактивной гиперемией.

Результаты. У пациентов с впервые выявленным СД чаще отмечалась нормализация вазорегуляторной функции эндотелия, по сравнению с пациентами с длительностью СД 1-5 и 6-10 лет (56% против 42% и 35%, соответственно). Пациенты с достижением целевого уровня липидов чаще имели восстановление вазорегуляторной функции эндотелия, чем пациенты без такового (38% против 33%, соответственно). Максимальный эффект отмечен у больных с впервые выявленным СД и целевыми показателями липидов.

Заключение. Назначение аторвастатина в дополнение к гипогликемическим и антигипертензивным препаратам способно восстановить вазорегуляторную функцию эндотелия через 6 мес более чем у половины больных с впервые выявленным СД 2 типа. Максимальный эффект комплексной терапии с применением аторвастатина отмечается на ранних стадиях развития СД при достижении целевых уровней липидов.

Ключевые слова: сахарный диабет, вазорегуляторная функция эндотелия, длительность заболевания, аторвастатин.

Рациональная фармакотерапия в кардиологии 2013;9(4):354–361

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

Type 2 diabetes mellitus (DM) is an important social problem due to its high prevalence and progressive increase in number of patients with multivascular complications [1]. DM causes deterioration of cardiovascular diseases (CVD) course. Thus, mortality rate in type 2 DM patients with angina pectoris or after myocardial infarction is two-four times higher than in general population. Moreover, more aggressive course of ischemic heart disease (IHD) in DM patients requires special attention to the problem of its primary prevention [2].

Социальная значимость сахарного диабета (СД) 2 типа обусловлена высокой распространенностью заболевания, а также прогрессирующим ростом числа пациентов с множественными сосудистыми осложнениями [1]. При СД наблюдается усугубление течения сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ). Так, смертность больных СД 2 типа при стенокардии и инфаркте миокарда в 2-4 раза превышает соответствующий показатель у лиц в общей популяции, а более агрессивное течение ишемической болезни сердца (ИБС) у больных СД заставляет с особым вниманием относиться к возможностям ее первичной профилактики [2].

Author's information:

Galina A. Batrak – MD, PhD, Assistant of Chair of Therapy and Endocrinology, Ivanovo SMA

Svetlana E. Miasoedova – MD, PhD, Prof., Head of the same Chair

Olga I. Kelesh – MD, Department of Functional Diagnostics, MCH № 4

Сведения об авторах:

Батрак Галина Алексеевна – к.м.н., доцент кафедры терапии и эндокринологии ФДППО ИвГМА

Мясоедова Светлана Евгеньевна – д.м.н., профессор, зав. той же кафедрой

Келеш Ольга Ильинична – врач функциональной диагностики ГКБ №4

Vascular atherosclerotic lesions in type 2 DM are characterized by high prevalence, early onset and rapid progression. Chronic hyperglycemia, atherogenic dyslipidemia and hyperinsulinemia significantly accelerate atherosclerosis in DM patients [3]. Endothelial dysfunction is an early marker of atherosclerosis and cardiovascular risk. Loss of regulatory capacity of endothelium results in development of macrovascular complications of DM. Disturbances in endothelial vasoregulatory function are the earliest stage of atherosclerotic lesion of vessel wall; they appear at initial stage of DM and steadily increase in proportion to vascular complications progression. Endothelium implication in progression of vascular complications in DM necessitates the revision of possible methods of early and effective treatment. Lipid-lowering drugs, in particular inhibitors of cholesterol synthesis (statins), are ones of the most effective medications in atherosclerosis treatment. Russian randomized trial FARVATER has demonstrated beneficial effect of atorvastatin therapy on functional status of vessel wall [4]. Endothelium-mediated vasodilation (EMVD) was shown to increase by 40-51 % after 3 months of the treatment regardless of the drug dose [4]. Another Russian trial, which evaluated clinical efficacy of lipid-lowering therapy with simvastatin in DM patients treated with combined antihypertensive therapy, has revealed beneficial effect of simvastatin on nitric oxide metabolism [5]. Additional administration of simvastatin 10-20 mg/day led to increase in stable nitric oxide metabolites content by 58.4% [5]. Atorvastatin was also shown to improve EMVD in type 2 DM patients with dyslipidemia [6]. However, data about statins effect on EMVD remain rather contradictory, for example, the DALI study revealed no positive influence of atorvastatin 10 and 80 mg/day on endothelial function in type 2 DM patients with dyslipidemia [7]; even achievement of target lipid levels at atorvastatin 80 mg/day intake during 4 weeks didn't improve EMVD [8]. Thus, results of studies, evaluating atorvastatin's influence on EMVD in type 2 DM patients with dyslipidemia, are not decisive. Such problems as impact of DM duration on atorvastatin treatment efficacy, value of target lipid levels in EMVD normalization and possibility of endothelial vasoregulatory function recovery at early stages of the disease, were not determined.

Aim of the study was to evaluate dynamics of endothelial vasoregulatory function in type 2 DM patients treated with combined therapy with atorvastatin depending on the disease duration and target lipid levels achievement.

Атеросклеротические поражения сосудов на фоне СД 2 типа характеризуются высокой распространенностью, ранним развитием и быстрым прогрессированием. Значительно ускоряют формирование атеросклеротических изменений у больных СД хроническая гипергликемия, атерогенная дислипидемия и гиперинсулинемия [3]. Ранним маркером развития атеросклеротического процесса и сердечно-сосудистого риска является эндотелиальная дисфункция (ЭД). В основе формирования макрососудистых осложнений при СД лежит потеря регуляторной способности эндотелия. Нарушения вазорегуляторной функции эндотелия являются наиболее ранней фазой атеросклеротического повреждения сосудистой стенки, возникают уже на начальной стадии развития СД и неуклонно нарастают по мере прогрессирования сосудистых осложнений. Участие эндотелия в развитии сосудистых осложнений при СД побуждает постоянно пересматривать возможность раннего и эффективного терапевтического воздействия. Одними из наиболее эффективных средств лечения атеросклероза и его осложнений являются гиполипидемические препараты, в частности, ингибиторы синтеза холестерина (статины). В российском рандомизированном исследовании ФАРВАТЕР показано положительное влияние терапии atorvastатином на функциональное состояние сосудистой стенки [4]. Через 3 мес лечения зарегистрировано увеличение эндотелийзависимой вазодилатации (ЭЗВД) на 40-51 % вне зависимости от дозы препарата [4]. В другом российском исследовании клинической эффективности гиполипидемической терапии симвастатином у больных СД, получавших комбинированную антигипертензивную терапию, выявлено положительное влияние симвастатина на метаболизм оксида азота [5]. При дополнительном назначении симвастатина 10-20 мг/сут среднее значение содержания стабильных метаболитов оксида азота возросло на 58,4% [5]. Также подтверждено положительное влияние atorvastатина на ЭЗВД у больных СД 2 типа с дислипидемией [6]. Данные литературы, отражающие влияние терапии статинами на ЭЗВД, остаются достаточно противоречивыми, например, исследование DALI не выявило положительного влияния 10 мг и 80 мг atorvastатина на функцию эндотелия у больных СД 2 типа с дислипидемией [7] и даже достижение целевых уровней липидов на фоне приема atorvastатина 80 мг в течение 4 нед не улучшает ЭЗВД [8]. Таким образом, проведенные научные исследования влияния atorvastатина на ЭЗВД у больных СД 2 типа с дислипидемией не являются однозначными, в них не определено влияние длительности СД на эффективность проводимой терапии atorvastатином, значения целевых показателей липидов в нормализации ЭЗВД и возможность восстановления вазорегуляторной функции эндотелия на ранних этапах развития заболевания.

Цель работы – изучить динамику вазорегуляторной функции эндотелия на фоне комплексной терапии с применением atorvastатина у больных СД 2 типа в зависимости от длительности заболевания и достижения целевых уровней липидов.

Material and methods

The total of 161 type 2 DM patients with dyslipidemia were enrolled into a non-randomized open-label study, of which 149 patients were assigned to a group of follow-up (group 1) and 12 – to a group of comparison (group 2).

Inclusion criteria were as follows: compensated or subcompensated type 2 DM of moderate severity, arterial hypertension of 1-2 degrees, dyslipidemia of II B type. Exclusion criteria: secondary arterial hypertension, type 1 DM, severe and decompensated DM, acute or exacerbated chronic liver and kidney diseases, acute infection and oncologic diseases.

Glycated hemoglobin (HbA1c) was assessed in all patients by biochemical method with the Nycocard analyzer (the normal value for HbA1c was regarded as <6%) [9]. Total cholesterol (TC) and triglycerides (TG) levels were evaluated by standard biochemical method, high-density lipoprotein cholesterol (HDL-C) was measured by enzymatic method after precipitation of low- (LDL-C) and very low-density lipoprotein (VLDL-C) cholesterol from blood serum with mixture of phosphotungstic acid and magnesium chloride. LDL-C level was estimated using the Friedewald's formula:

$LDL-C = TC - (HDL-C + TG/2,2)$; a dyslipidemia type was defined by Fredrickson's classification. Lipid profile values we estimated in accordance with Russian guidelines for diagnosis and correction of lipid metabolism disorders [10].

Endothelial function was assessed by noninvasive ultrasound method using reactive hyperemia test [11] performed on the «Gems Vivid pro 3» system (USA) with vascular probe 10 MHz. The normal value of brachial artery diameter increment is $10 \pm 3.3\%$ [11]. To evaluate the influence of DM duration on endothelial vasoregulatory function (based on results of EMVD initially and after 6 months of the treatment) all the patients were divided into 4 groups according to DM duration: new-onset DM, DM of 1-5 years, 6-10 years and >10 years duration. All the patients by the time of enrollment into the study had been receiving combined antihypertensive treatment which included ACE inhibitors or angiotensin II receptor blockers (ARB), calcium antagonists, cardioselective β -adrenoblockers, thiazide-type diuretics with achievement of target BP level in majority of them. By the start of the study the patients had also been receiving second generation sulfonylurea medications and metformin, insulin therapy was used when indicated. After enrollment into the study atorvastatin 20 mg/day was added to glucose-lowering and antihypertensive therapy for 6 months (group 1). Patients of the second group were prescribed only antihypertensive and glucose-lowering therapy.

Материал и методы

В нерандомизированное открытое исследование включены 161 пациент с СД 2 типа и дислипидемией, из которых 149 пациентов составили группу наблюдения (группа 1), а 12 пациентов – группу сравнения (группа 2).

Критерии включения в исследование: СД 2 типа средней степени тяжести в стадии субкомпенсации и компенсации, артериальная гипертензия (АГ) 1-2 степени, дислипидемия IIБ типа. Критерии исключения: вторичные АГ, СД 1 типа, тяжелое течение и декомпенсация СД, острые хронические заболевания печени и почек или их обострения, острые инфекционные, а также онкологические заболевания.

Всем пациентам определяли уровень гликированного гемоглобина (HbA1c) биохимическим методом на анализаторе Nycocard (в норме величина HbA1c составляет менее 6%) [9]. Уровень общего холестерина (ОХС) и триглицеридов (ТГ) исследовали стандартным биохимическим методом, содержание холестерина липопротеидов высокой плотности (ХС ЛПВП) – ферментативным методом после precipitation из сыворотки крови холестерина липопротеидов низкой плотности (ХС ЛПНП) и холестерина липопротеидов очень низкой плотности (ХС ЛПОНП) смесью фосфовольфрамовой кислоты с хлоридом магния. Уровень ХС ЛПНП вычисляли по формуле Фридвальда:

$ХС\ ЛПНП = ОХС - (ХС\ ЛПВП + ТГ/2,2)$; тип дислипидемии определяли по классификации Фредриксона. При оценке липидных показателей исходили из нормативов Российских рекомендаций по диагностике и коррекции нарушений липидного обмена [10].

Функция эндотелия исследовалась ультразвуковым неинвазивным методом: ЭЗВД оценивалась по результатам проведения пробы с реактивной гиперемией [11] на аппарате «Gems Vivid pro 3» (США) сосудистым датчиком 10 МГц. В норме величина прироста диаметра плечевой артерии составляет $10 \pm 3,3\%$ [11]. Для изучения влияния длительности СД на вазорегуляторную функцию эндотелия (по результатам ЭЗВД исходно и через 6 мес терапии) все пациенты в зависимости от продолжительности СД разделены на 4 группы: впервые выявленный СД, СД длительностью 1-5 лет, СД длительностью 6-10 лет и СД длительностью более 10 лет. Всем пациентам к моменту включения в исследование проводилась комбинированная антигипертензивная терапия ингибиторами АПФ или антагонистами рецепторов ангиотензина II (АРА), антагонистами кальция, кардиоселективными β -адреноблокаторами, тиазидоподобными диуретиками с достижением у большинства из них целевого уровня АД. К моменту включения в исследование пациенты получали препараты сульфонилмочевины 2 генерации и метформин, по показаниям применялась инсулинотерапия. После включения пациентов в исследование к проводимой сахароснижающей и антигипертензивной терапии дополнительно назначали atorvastatin 20 мг/сут в течение 6 мес (группа 1). Пациенты группы 2 получали только комбинированную антигипертензивную и сахароснижающую терапию.

To estimate safety of the treatment alanine aminotransferase (ALT) and aspartate aminotransferase (AST) activity was monitored monthly during first 3 months and then once in 3 months. All the patients were trained in school of type 2 DM, informed about clinical signs of statins side effects and they all controlled glucose level and BP by themselves.

Statistical analysis was performed by the STATISTICA 6.0 program (Stasoft Inc.). Results were presented as $M \pm \sigma$ (M – average value, σ – standard deviation). To estimate significance of distinctions in mean values between the groups Student t-test and Mann-Whitney test were used. Distinctions were regarded as statistically significant at $p < 0.05$.

Results

Initial clinical and demographic characteristics of the patients are presented in Table 1.

Table 2 demonstrates incidence of macro- and microvascular complications as well as major risk factors for atherosclerosis in the groups.

Both groups were comparable by gender, age, type 2 DM duration, incidence and severity of micro- and macrovascular complications.

After 6 months of the follow-up the patients of the group 1 showed significant improvement in indices of glycemia and lipid profile, at that 63 of 149 patients (42.3%) achieved target lipid levels at the atorvastatin intake (Table 3).

In 6 months EMVD in patients of the group 1 increased from $5.7 \pm 5.3\%$ to $8.2 \pm 5.4\%$ ($p < 0.0001$), while in patients of the group 2 decreased from $6.8 \pm 2.7\%$ to $5.8 \pm 1.8\%$ ($p = 0.0001$). 43% of the atorvastatin group patients restored their endothelial function unlike the group of patients who did not receive atorvastatin, in which EMVD normalization was not present ($\chi^2 = 3.671$, $p = 0.05$). After 6 months of treatment the DM patients with restored EMVD revealed negative correlation of EMVD increment with

Безопасность лечения контролировали мониторингом активности аланинаминотрансферазы (АЛТ) и аспаратаминотрансферазы (АСТ) ежемесячно в первые 3 мес, затем 1 раз в 3 мес лечения. Все пациенты обучены в школе СД 2 типа, информированы о клинических проявлениях побочных эффектов статинов, самостоятельно контролировали уровень глюкозы крови и АД.

Статистическую обработку полученных результатов проводили с помощью программы Statistica 6.0 (Stasoft Inc.). Результаты представляли в виде $M \pm \sigma$, где M – среднестатистическое значение, σ – стандартное отклонение. Для оценки значимости различия средних величин по группам использовался t-критерий Стьюдента, критерий Манна-Уитни; различия при $p < 0,05$ считались статистически значимыми.

Результаты

Исходная клинично-демографическая характеристика пациентов изучаемых групп представлена в табл. 1.

Частота макро- и микрососудистых осложнений и основных факторов риска развития атеросклероза в группах представлена в табл. 2.

Обе группы оказались сопоставимыми по полу, возрасту, длительности СД 2 типа, частоте и тяжести микро- и макрососудистых осложнений.

Через 6 мес наблюдения в группе 1 выявлено значительное улучшение гликемического контроля и липидных показателей, при этом у 63 из 149 пациентов (42,3%) на фоне терапии аторвастатином достигнуты целевые показатели липидов (табл. 3).

Через 6 мес в группе 1 наблюдалось увеличение ЭЗВД с $5,7 \pm 5,3\%$ до $8,2 \pm 5,4\%$ ($p < 0,0001$). В группе 2 выявлено снижение ЭЗВД с $6,8 \pm 2,7\%$ до $5,8 \pm 1,8\%$ ($p = 0,0001$). У 43% больных СД на фоне терапии с применением аторвастатина произошла нормализация вазорегуляторной функции эндотелия, в отличие от группы пациентов, не получавших аторвастатин, в которой нормализации ЭЗВД не выявлено ($\chi^2 = 3,671$, $p = 0,05$). Через 6 мес терапии у больных СД, достигших нормализации ЭЗВД, выявлена обратная корреляция данного показателя (разницы прироста ЭЗВД

Table 1. Clinical and demographic characteristics of the patients

Таблица 1. Клинично-демографическая характеристика пациентов

Parameter / Параметр	Group 1 / Группа 1 (n=149)	Group 2 / Группа 2 (n=12)
Men, % / Мужчины, %	15.3	16.0
Age, years / Возраст, лет	60.8 ± 6.9	61.5 ± 7.5
DM duration, years / Длительность СД, лет	5.8 ± 4.9	6.4 ± 3.9
Body mass index, kg/m ² / Индекс массы тела, кг/м ²	32.6 ± 4.7	34.2 ± 5.4
Waist size, cm / Объем талии, см	107.2 ± 2.5	106.8 ± 8.4
Waist-to-hip ratio / ОТ/ОБ	0.95 ± 0.05	0.93 ± 0.06
SBP, mmHg / САД, мм рт.ст.	136.7 ± 15.8	142 ± 12.3
DBP, mm Hg / ДАД, мм рт.ст.	81.7 ± 6.9	84.5 ± 10.9
SBP – systolic blood pressure, DBP – diastolic blood pressure ОТ/ОБ – отношение объема талии к объему бедер; САД – систолическое АД; ДАД – диастолическое АД		

Table 2. Macro- and microvascular complications and major risk factors for atherosclerosis in type 2 DM patients
Таблица 2. Макро- и микрососудистые осложнения и основные факторы риска развития атеросклероза у больных СД 2 типа

Parameter / Параметр		Group 1 / Группа 1 (n=149)	Group 2 / Группа 2 (n=12)
Macrovascular complications Макрососудистые осложнения	IHD, angina pectoris of II-III Functional Class, % ИБС, стенокардия напряжения II-III функциональный класс, %	15.3	18.2
	History of MI, % / ИМ в анамнезе, %	9.5	9.0
	History of stroke, % / МИ в анамнезе, %	12.4	6.8
	Macroangiopathy of lower limbs, % Макроангиопатия нижних конечностей, %	33.3	41.0
Microvascular complications Микрососудистые осложнения	Retinopathy, % / Ретинопатия, %	29.3	33.2
	Nephropathy, % / Нефропатия, %	53.3	54.6
Polyneuropathy, % / Полинейропатия, %		77.3	77.2
1 degree arterial hypertension, % / АГ 1 степени, %		5.4	6.0
2 degree arterial hypertension, % / АГ 2 степени, %		94.6	94.0
Dyslipidemia, type II B, % / Дислипидемия II Б типа, %		100	100
Smoking, % / Курение, %		2.7	4.6
Family history of CVD, % / Отягощенный семейный анамнез по ССЗ, %		60	65
MI – myocardial infarction, CVD – cardiovascular diseases ИМ – инфаркт миокарда; МИ – мозговой инсульт; АГ – артериальная гипертония; ССЗ – сердечно-сосудистые заболевания			

Table 3. Dynamics of glucose and lipid metabolism indices
Таблица 3. Динамика показателей углеводного и липидного обмена

Parameter / Параметр	Group 1 / Группа 1 (n=149)		Group 2 / Группа 2 (n=12)	
	Initially Исходно	6 months later Через 6 мес	Initially Исходно	6 months later Через 6 мес
HbA1c, %	7.0±1.0	6.6±0.8***	7.4±1.5	8.3±1.8
TC, mmol/l / ОХС, ммоль/л	6.60±1.10	4.65±0.80***	6.4±0.9	5.6±1.2**
TG, mmol/l / ТГ, ммоль/л	2.94±1.30	1.68±0.60***	2.4±1.0	1.7±0.3**
Target level of TC, n (%) / Целевой уровень ОХС, n (%)	0	63 (42.3)	0	0
HbA1c – glycated hemoglobin, TC – total cholesterol, TG – triglycerides HbA1c – гликированный гемоглобин, ОХС – общий холестерин, ТГ – триглицериды **p<0.01, ***p<0.001 as compared to initial value in the same group **p<0.01, ***p<0.001 по сравнению с исходным значением в той же группе				

TC level ($r=-0.2$), uric acid ($r=-0.2$), C-reactive protein ($r=-0.2$), HbA1c ($r=-0.4$), proteinuria ($r=-0.3$) and positive correlation with ejection fraction ($r=+0.2$), ankle-brachial index ($r=+0.2$).

Positive dynamics of EMVD in the type 2 diabetic patients on the atorvastatin therapy for 6 months was associated with target lipid levels achievement (Table 4).

EMVD increment in the diabetic patients who had achieved target lipid levels in 6 months of the treatment was significantly higher ($p=0.001$) as compared with the one in the DM patients who did not receive atorvastatin (Table 4). 38% of the diabetic patients who had achieved target lipid levels, and 33% of the diabetics, who received atorvastatin but had not achieved target lipid levels, restored endothelial vasoregulatory function as opposed to the group of patients without atorvastatin intake, in which EMVD was not restored

с уровнем ОХС ($r=-0.2$), мочевой кислоты ($r=-0.2$), С-реактивного белка ($r=-0.2$), HbA1c ($r=-0.4$), протеинурии ($r=-0.3$) и прямая корреляция с фракцией выброса ($r=+0.2$), значением лодыжечно-плечевого индекса ($r=+0.2$).

Положительная динамика ЭЗВД у больных СД 2 типа на фоне применения atorvastatina в течение 6 мес была сопряжена с достижением целевых уровней липидов (табл 4).

Прирост ЭЗВД у больных СД, достигших целевых уровней липидов через 6 мес терапии, был значимо выше ($p=0.001$) в сравнении с величиной этого показателя у пациентов с СД, не получавших atorvastatin (табл. 4). У 38% больных СД на фоне достижения целевых показателей липидов и 33% больных СД, получавших atorvastatin, но не достигших целевых уровней липидов, произошла нормализация вазорегуляторной функции эндотелия, в отличие от группы пациентов, не получавших atorvastatin, в которой нормализации ЭЗВД не выявлено (табл. 4). Влияние

Table 4. Comparison of endothelium-mediated vasodilation (EMVD) in type 2 diabetic patients depending on target lipid levels achievement and atorvastatin intake

Таблица 4. Сравнительная характеристика эндотелийзависимой вазодилатации (ЭЗВД) у больных СД 2 типа в зависимости от достижения целевых уровней липидов и приема atorvastatina

Parameter / Параметр	Group 1 / Группа 1		Group 2 / Группа 2 (n=12)
	Achievement of target lipid levels С достижением целевых уровней липидов (n=63)	No achievement of target lipid levels Без достижения целевых уровней липидов (n=86)	
Initial EMVD, % / ЭЗВД исходно, %	4.9±4.5	6.7±4.7	6.8±2.7
EMVD 6 months later, % / ЭЗВД через 6 мес, %	8.1±4.2***	8.1±4.2***	5.8±1.8***
Δ EMVD, % / ΔЭЗВД, %	3.1±3.0	2.0±2.8	-0.83±2.0 ^{††}
Patients with restored EMVD, n (%) Пациенты с нормализацией ЭЗВД, n (%)	24 (38)	28 (33)	0

***p<0.001 as compared to initial value in the same group; ††p<0.001 as compared to the patients of the group 1, who has achieved target lipid levels

***p<0,001 по сравнению с исходным значением в той же группе; ††p<0,001 по сравнению с пациентами группы 1, достигших целевых уровней липидов

(Table 4). The influence of atorvastatin treatment on EMVD was more significant in the diabetic patients who had achieved target lipid levels than in those who had failed to do so. (Table 4). At comparable share of the group 1 patients, who had achieved EMVD normalization, EMVD increment was significantly higher in the patients with target lipid levels ($p=0.03$).

We studied influence of type 2 DM duration on EMVD after 6 months of the follow-up (Table 5). Effect of combined 6-month treatment with atorvastatin on endothelial dysfunction was the most significant in the patients with new-onset DM ($p=0.0001$). EMVD indices were restored in majority of the patients of this subgroup (56%). Being prescribed in the same dose to the patients with 1-5 and 6-10 years of DM duration atorvastatin improved EMVD ($p=0.0001$), but its normalization was revealed in 42% and 35% of the patients, respectively. The patients with diabetes duration of more than 10 years had also shown the improvement of EMVD on the atorvastatin therapy ($p=0.003$), but normalization of endothelial function was detected only in 15% of the patients (Table 5).

Initial values of EMVD in patients with new-onset diabetes and diabetes of more than 10 years duration differed significantly ($p=0.001$). EMVD values achieved after atorvastatin treatment were also significantly distinct in these groups of patients ($p=0.005$; Table 5). The number of patients who had achieved EMVD normalization was significantly higher in the group of new-onset DM than in the group of >10 years of diabetes duration ($\chi^2=4.03$; $p=0.045$).

To evaluate correlation between target lipid levels and EMVD status in type 2 diabetic patients with different duration of the disease we compared EMVD indices in the patients with newly diagnosed diabetes and diabetes of more than 10 years duration who had

терапии с применением atorvastatina на ЭЗВД у больных СД, достигших целевых уровней липидов, выше такового при отсутствии достижения целевых уровней липидов (табл. 4). При сопоставимой доле пациентов группы 1, достигших нормализации ЭЗВД, разница прироста ЭЗВД оказалась значимо выше среди пациентов, достигших целевых уровней липидов ($p=0,03$).

Изучено влияние длительности СД 2 типа на динамику ЭЗВД через 6 мес наблюдения (табл. 5). Комплексная терапия с применением atorvastatina в течение 6 мес при СД 2 типа с целью коррекции ДЭ оказалась максимально эффективной у больных с впервые выявленным заболеванием ($p=0,0001$). У большинства больных (56%) данной подгруппы терапия позволила добиться нормализации показателей ЭЗВД. Лечение atorvastatinом в той же дозе у пациентов с длительностью СД 1-5 лет и 6-10 лет улучшила ЭЗВД ($p=0,0001$), но нормализация ЭЗВД выявлена у 42% и 35% больных, соответственно. Лечение atorvastatinом в той же дозе пациентов с длительностью СД >10 лет также улучшила ЭЗВД ($p=0,003$), но нормализация функции эндотелия выявлена только у 15% больных (табл. 5).

Исходные значения ЭЗВД у пациентов с впервые выявленным СД и длительностью заболевания более 10 лет значимо различались ($p=0,001$). Показатели ЭЗВД в этих группах пациентов, достигнутые на фоне терапии atorvastatinом, также имели значимые различия ($p=0,005$; табл. 5). Число больных, достигших нормализации ЭЗВД в группе с впервые выявленным СД было значимо больше по сравнению с таковым при длительности СД более 10 лет ($\chi^2=4,03$; $p=0,045$). Для оценки связи целевых показателей липидов с состоянием ЭЗВД у больных СД 2 типа с различной длительностью заболевания сравнили показатели ЭЗВД при впервые выявленном СД и СД длительностью более 10 лет у пациентов, достигших целевых уровней липидов через 6 мес терапии atorvastatinом. В обеих группах отмечено значимое увеличение ЭЗВД, более выраженное у больных с впервые выявленным СД (с $8,3\pm 4,8\%$ до

Table 5. Dynamics of endothelium-mediated vasodilation (EMVD) in type 2 diabetic patients with different disease duration after 6 months of combined treatment with atorvastatin

Таблица 5. Динамика эндотелийзависимой вазодилатации (ЭЗВД) у больных СД 2 типа с различной длительностью заболевания через 6 мес комплексной терапии с применением atorvastatina

Parameter / Параметр	Diabetes duration / Анамнестическая длительность СД			
	Newly diagnosed Впервые выявленный	1-5 years / лет	6-10 years / лет	>10 years / лет
Initial EMVD, % / ЭЗВД исходно, %	8.3±4.2	4.9±5.6	5.0±5.2	4.2±5.5
EMVD 6 months later, % / ЭЗВД через 6 мес, %	10.4±3.7***	8.3±4.7***	8.2±5.1***	5.9±5.6***††
Patients with restored EMVD, n (%) / Пациенты с нормализацией ЭЗВД, n (%)	10 (56)	25 (42)	11 (35)	6 (15)

***p<0.001 as compared to initial value; ††p<0.01 as compared to the patients with newly diagnosed diabetes

***p<0,001 по сравнению с исходным значением; ††p<0,01 по сравнению с пациентами с впервые выявленным СД

achieved target lipid levels after the 6-month of atorvastatin therapy. Both groups demonstrated significant increase in EMVD which was more evident in the new-onset diabetic patients (from 8.3±4.8% to 9.8±4.0%; $p=0.001$) as compared with the patients with diabetes duration of more than 10 years (from 5.3±3.5 to 7.6±3.3%; $p=0.001$). At achievement of target lipid levels after the 6-month treatment EMVD was restored in 50% of the new-onset diabetic patients and only in 15% of the patients with more than 10-year duration of diabetes ($\chi^2=13.401$; $p=0.001$).

Discussion

Evaluation of brachial artery EMVD in dynamics for over then 6 months of follow-up has allowed to estimate the influence of combined therapy with atorvastatin on endothelial function in type 2 diabetic patients with different duration of the disease. The study has proved possibility of EMVD improvement in patients with long-term type 2 diabetes, as combined treatment with atorvastatin plays an important role at advanced stages of atherosclerosis in patients with the long-term disease. If not treated EMVD disorders result in vessel spasm, formation and subsequent rupture of atherosclerotic plaque. Combined treatment with atorvastatin in patients with long-term type 2 DM improved EMVD, but its effect was insufficient. Currently there are not enough scientific researches devoted to evaluation of influence of diabetes duration on EMVD in patients receiving atorvastatin. Low influence of atorvastatin on EMVD in diabetics in the DALI study may probably be explained by significant disease duration (11.5 years) in the group of follow-up [7].

The importance of target lipid levels achievement in prediction of EMVD normalization in type 2 diabetic patients with dyslipidemia is still understudied. In our study repeated assessment of EMVD in type 2 diabetic patients who had achieved target lipid levels at intensive atorvastatin treatment, revealed improvement of endothelial vasoregulatory function after 6 months of the follow-up. Short-term follow-up

9.8±4.0%; $p=0.001$) по сравнению с пациентами, имевшими длительность СД более 10 лет (с 5.3±3.5 до 7.6±3.3%; $p=0.001$). При достижении через 6 мес лечения целевых уровней липидов нормализация ЭЗВД наблюдалась у 50% больных с впервые выявленным СД и только у 15% пациентов с длительностью СД более 10 лет ($\chi^2=13.401$; $p=0.001$).

Обсуждение

В данном исследовании динамическое исследование ЭЗВД плечевой артерии через 6 мес наблюдения позволило оценить влияние комплексной терапии с включением atorvastatina на вазорегуляторную функцию эндотелия у больных СД 2 типа с различной продолжительностью заболевания. Исследование доказало возможность улучшения ЭЗВД у больных с продолжительным сроком СД 2 типа, так как комплексная терапия с применением atorvastatina играет важную роль и на поздних стадиях развития атеросклероза у больных с длительно текущим заболеванием. Нарушение ЭЗВД в отсутствие терапии способствует спазму сосуда, развитию и в дальнейшем разрыву атеросклеротической бляшки. Комплексная терапия с применением atorvastatina у больных СД 2 типа с длительным анамнезом заболевания улучшила ЭЗВД, но имела невысокую эффективность. В настоящее время научных исследований, отражающих влияние длительности СД на ЭЗВД у больных СД 2 типа, получающих atorvastatin, недостаточно. Низкая эффективность влияния atorvastatina на ЭЗВД у больных СД в исследовании DALI, возможно, объясняется именно значительной продолжительностью заболевания (11,5 лет) в группе наблюдения [7].

Мало изученной является роль достижения целевых показателей липидов в прогнозировании нормализации ЭЗВД у больных СД 2 типа с дислипидемией. В нашем исследовании динамическое исследование ЭЗВД у больных СД 2 типа, достигших целевых уровней липидов на фоне активной терапии atorvastатином, позволило выявить улучшение вазорегуляторной функции эндотелия через 6 мес наблюдения. Вероятно, коротким сроком наблюдения (4 нед) можно объяснить отсутствие влияния atorvastatina на ЭЗВД на фоне достижения целевых уровней липидов у больных СД 2 типа [8].

(4 weeks) is a probable reason for the absence of atorvastatin effect on EMVD in type 2 diabetic patients who had achieved target lipid levels [8].

Achievement of target lipid levels at atorvastatin treatment benefits endothelial vasoregulatory function. Influence of combined therapy with atorvastatin is expressed most in early stages of type 2 DM and it decreases in later stages due to exhaustion and destruction of endothelial cells at the disease progression. Evaluation of endothelial function in early stages of type 2 DM, search for best options for therapeutic correction of revealed disorders, including intensive lipid-lowering treatment with target lipid levels achievement, are most challenging in prevention and treatment of macrovascular complications in such patients. Being a key component of atherogenesis and macrovascular complications in type 2 DM endothelial dysfunction needs early diagnostics and new paradigms for treatment.

Conclusion

So, endothelial vasoregulatory dysfunction in type 2 diabetic patients can already be seen at the stage of the disease detection, while increase in the disease duration leads to significant loss of the endothelial function. Addition of atorvastatin 20 mg/day to glucose-lowering and antihypertensive treatment promoted recovery of endothelial vasoregulatory function in new-onset type 2 diabetic patients. At increase of diabetes duration efficacy of endothelial function correction reduces. Patients with the newly diagnosed disease and target lipid levels revealed the maximal effect of the treatment: recovery of endothelial function was achieved in a half of the patients.

Disclosures. All authors have not disclosed potential conflicts of interest regarding the content of this paper.

Достижение целевых уровней липидов на фоне применения аторвастатина положительно влияет на состояние вазорегуляторной функции эндотелия. Наиболее выражено влияние комплексной терапии с применением аторвастатина на ранней стадии развития СД 2 типа и уменьшается при истощения и гибели эндотелиальных клеток при прогрессировании заболевания. Исследование функции эндотелия на ранних стадиях развития СД 2 типа, поиск оптимальных терапевтических возможностей выявленных нарушений, в том числе активная гиполипидемическая терапия с достижением целевых уровней липидов, являются наиболее перспективными в предупреждении и лечении макрососудистых осложнений у данной группы больных. Эндотелиальная дисфункция при СД 2 типа, являясь ключевым звеном атерогенеза и развития макрососудистых осложнений, требует ранней диагностики и новых подходов к терапии.

Закключение

Таким образом, нарушение вазорегуляторной функции эндотелия у пациентов с СД 2 типа наблюдается уже на этапе выявления заболевания, а увеличение его продолжительности приводит к значительной потере функции эндотелия. Назначение аторвастатина в дозе 20 мг/сут дополнительно к антидиабетической и антигипертензивной терапии способствовало восстановлению вазорегуляторной функции эндотелия больных СД 2 типа с впервые выявленным заболеванием. С увеличением длительности СД эффективность коррекции вазорегуляторной функции эндотелия снижается. Максимальный эффект проводимой терапии отмечен у больных с впервые выявленным заболеванием и целевыми показателями липидов: у половины пациентов данной группы достигнута нормализация функции эндотелия.

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

References / Литература

1. Dedov I.I. Diabetes mellitus: the development of technology in the diagnosis, treatment and prevention (plenary lecture). *Sakharnyy Diabet* 2010;3(48):6-13. Russian (Дедов И.И. Сахарный диабет: развитие технологий в диагностике, лечении и профилактике (планарная лекция). *Сахарный диабет* 2010;3(48):6-13).
2. Aleksandrov A.A. Diabetes mellitus and coronary heart disease: an unsolved mystery sulfonamides. *Consilium Medicum* 2001;1(10):500-502. Russian (Александров А.А. Сахарный диабет и ишемическая болезнь сердца: неразгаданная тайна сульфаниламидов. *Consilium Medicum* 2001;1(10):500-502).
3. Balabolkin M.I., Klebanova E.M., Kreminskaya V.M. The pathogenesis and mechanisms of development of angiopathy in diabetes. *Kardiologiya* 2000;40(10):74-87. Russian (Балаболкин М.И., Клебанова Е.М., Креминская В.М. Патогенез и механизмы развития ангиопатий при сахарном диабете. *Кардиология* 2000;40(10):74-87).
4. Susekov A.V., Rozhkova T.A., Tripoten' M.I. dr. FARVATER randomized study: Part II. The effect of atorvastatin on endothelial function, extensibility and stiffness of the vascular wall. *Cardiovascular Therapy and Prevention* 2007;6(3):68-75. Russian (Сусеков А.В., Рожкова Т.А., Трипотень М.И. и др. Рандомизированное исследование ФАРВАТЕР. Часть II. Эффект аторвастатина на функцию эндотелия, растяжимость и жесткость сосудистой стенки. *Кардиоваскулярная Терапия и Профилактика* 2007;6(3):68-75).
5. Karpov R.S., Koshel'skaya O.A., Zhuravleva O.A., i dr. The study of clinical efficacy of lipid-lowering therapy with simvastatin in patients with diabetes treated with combination antihypertensive therapy. *Russkiy Meditsinskiy Zhurnal* 2005;13(26):1727-1730. Russian (Карпов Р.С., Кошельская О.А., Журавлева О.А., и др. Исследование клинической эффективности гиполипидемической терапии симвастатином у больных сахарным диабетом, получавших комбинированную антигипертензивную терапию. *РМЖ* 2005;13(26):1727-1730).
6. Ceriello A, Assaloni R, Da Ros R, et al. Effect of Atorvastatin and irbesartan alone and in combination, on postprandial endothelial dysfunction, oxidative stress, and inflammation in type 2 diabetic patients. *Circulation* 2005 May 17;111(19):2518-24.
7. Banga, J. D. Aggressive Lipid Lowering Does Not Improve Endothelial Function in Type 2 Diabetes: The Diabetes Atorvastatin Lipid Intervention (DALI) Study: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Diabetes Care* 2002;25:1211-1216.
8. Van Etten RW, de Koning EJ, Honing ML, Stroes ES. et al. Intensive lipid lowering by statin therapy does not improve vasoreactivity in patiens with type 2 diabetes *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2002;22(5):799-804.
9. Algorithms specialized care to patients with diabetes mellitus. 5th edition. *Sakharnyy diabet* 2011; suppl 3: 1-72. Russian (Алгоритмы специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом. 5-й выпуск. *Сахарный диабет* 2011; Приложение 3: 1-72).
10. Diagnosis and correction of disorders of lipid metabolism in the prevention and treatment of atherosclerosis. Russian Recommendation. IV revision. *Cardiovascular Therapy and Prevention* 2009;8 (6) suppl 3: 1-52. (Диагностика и коррекция нарушений липидного обмена с целью профилактики и лечения атеросклероза. Российские рекомендации. IV пересмотр. *Кардиоваскулярная Терапия и Профилактика* 2009;8 (6) приложение 3:1-52).
11. Celermayer D.S. Sorensen K.E., Gooch V.M. et al. Non-invasive detection in children and adults at risk of atherosclerosis. *Lancet* 1992;340:1111-1115.

Received / Поступила: 25.06.2013

Accepted / Принята в печать: 27.06.2013

РЕАЛЬНАЯ ПРАКТИКА НАЗНАЧЕНИЯ СТАТИНОВ И ЕЕ ЗАВИСИМОСТЬ ОТ НАБЛЮДЕНИЯ В СПЕЦИАЛИЗИРОВАННОМ МЕДИЦИНСКОМ ЦЕНТРЕ У БОЛЬНЫХ С ВЫСОКИМ РИСКОМ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТЫХ ОСЛОЖНЕНИЙ (ПО ДАННЫМ РЕГИСТРА ПРОФИЛЬ)

С.Ю. Марцевич^{1,2*}, О.В. Гайсенко^{1,3}, С.Г. Трипкош¹, Ю.В. Лукина¹, А.В. Загребельный¹

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

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

³ Объединенная больница с поликлиникой Управления Делами Президента Российской Федерации.
119285, Москва, Мичуринский пр-т, 6

Цель. На основании данных регистра ПРОФИЛЬ проанализировать тактику назначения статинов у больных с высоким риском сердечно-сосудистых осложнений.

Материал и методы. За период с 1 мая по 31 декабря 2011 г. в регистр включены 274 больных, из них 82 впервые обратились в специализированный медицинский центр и отнесены к контрольной группе (КГ), 167 наблюдались в центре регулярно (основная группа А – ОГА), 25 перестали наблюдаться в центре более 2 лет тому назад (основная группа Б – ОГБ). Изучали частоту применения статинов и частоту достижения целевых уровней липидов в группах, а также безопасность терапии.

Результаты. В КГ статины получали 25,6% больных, в ОГА – 70,7%, в ОГБ – 52%. Целевые уровни холестерина липопротеинов низкой плотности (ХС ЛПНП) в соответствии с клиническими рекомендациями были достигнуты у 26,3% пациентов ОГА. В КГ и ОГБ эти показатели были невалидными из-за малочисленности больных, принимавших статины. Достижение целевых цифр ХС ЛПНП чаще ассоциировалось с использованием препарата в средних и высоких дозах, назначением оригинального препарата, а также с применением розувастатина. Показатели безопасности терапии статинами (уровни аланин- и аспартатаминотрансферазы, креатинкиназы, билирубина) не отличались среди подгрупп, достигших и не достигших целевых значений ХС ЛПНП.

Заключение. Больные с высоким сердечно-сосудистым риском, наблюдающиеся в специализированном медицинском центре, значительно чаще получают терапию статинами, однако тактика их назначения часто не соответствует современным клиническим рекомендациям.

Ключевые слова: больные с высоким сердечно-сосудистым риском, регистр, оценка тактики применения статинов.

Рациональная фармакотерапия в кардиологии 2013;9(4):362–367

Real practice of statins use and its dependence on follow-up in the specialized medical centre in patients with high cardiovascular risk (according to the PROFILE register)

S.Yu. Martsevich^{1,2*}, O.V. Gaisenkova^{1,3}, S.G. Tripkosh¹, Yu.V. Lukina¹, A.V. Zagrebel'nyy¹

¹State Research Centre for Preventive Medicine. Petroverigsky per. 10, Moscow, 109990 Russia

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

³Joint Hospital and Polyclinic, Administrative Department of the President of the Russian Federation. Michurinskiy prosp. 6, Moscow, 119285 Russia

Aim. To analyze tactics of statins use in patients with high cardiovascular risk on the base of the PROFILE register data.

Material and methods. Patients (n=274) who were enrolled into the PROFILE register from May, 1st till December, 31st, 2011 were divided into 3 groups: a control group (82 patients who sought medical care in the medical centre for the first time), the main group A (167 patients who were regularly followed-up in the medical centre) and the main group B (25 patients who stopped follow-up in the medical centre over 2 years ago). The incidence rates of statins use and lipid target level achievement, as well as safety of statin therapy were studied in the groups.

Results. 25.6, 70.7 and 52% of patients received statins in control group, main group A, and main group B, respectively. Target levels (according to the clinical guidelines) of the low density cholesterol (LDC) had been reached in 26.3% of patients in the main group A. This characteristic was not valid in the patients of control and main group B because of small size of these groups. Achievement of target LDC level was observed more often in use of statins in moderate and high doses, use of the original drugs, and use of rosuvastatin. Safety of statin therapy (aspartate and alanine transaminases, creatine kinase activity, and total bilirubin) was comparable in the groups of patients who reached or did not reach target LDC levels.

Conclusion. High cardiovascular risk patients who were regularly followed-up in the specialized medical centre received statins therapy significantly more often. However statins use is often not correspond to the modern clinical guidelines.

Key words: high cardiovascular risk patients, register, evaluation of tactics of statin use.

Ration Pharmacother Cardiol 2013;9(4):362–367

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

Сведения об авторах:

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

Гайсенко Олег Владимирович – к.м.н., врач-кардиолог отделения общей кардиологии ОБП УД Президента РФ; н.с. отдела профилактической фармакотерапии ГНИЦ ПМ

Трипкош Светлана Григорьевна – аспирант отдела профилактической фармакотерапии ГНИЦ ПМ

Лукина Юлия Владимировна – к.м.н., с.н.с. того же отдела

Загребельный Александр Васильевич – к.м.н., с.н.с. того же отдела.

Как известно, терапия препаратами, снижающими уровень холестерина, является важнейшей частью вмешательства, направленного на снижение риска сердечно-сосудистых осложнений. Из всех классов гиполипидемических препаратов наибольшей доказательной базой в отношении улучшения отдаленных исходов заболевания, безусловно, обладают статины [1]. Огромное количество контролируемых клинических исследований, выполненных с этими препаратами, а также длительный опыт их реального использования в клинике позволили достаточно строго сформулиро-

вать основные принципы их назначения и контроля за эффективностью и безопасностью. Эти принципы отражены в многочисленных клинических рекомендациях (как международных, так и национальных) [1-4].

Несмотря на это, в реальной клинической практике статины используются недостаточно. Эта проблема в той или иной степени существует во всех странах [5], однако в России она особенно актуальна [6-9]. В предыдущей публикации, основанной на данных регистра ПРОФИЛЬ, мы продемонстрировали, что наблюдение в специализированном медицинском центре, сотрудники которого активно используют в своей практике современные клинические рекомендации, способствует улучшению степени коррекции нарушений липидного обмена и повышает приверженность терапии статинами [10]. В настоящей работе, основанной на данных того же самого регистра, мы попытались более детально проанализировать, как конкретно назначались статины, и как на этот процесс влияет наблюдение в специализированном медицинском центре.

Материал и методы

Дизайн регистра ПРОФИЛЬ был подробно описан в предыдущей публикации [10]. Вкратце, он представляет базу данных больных с сердечно-сосудистыми заболеваниями, обращающихся в отдел профилактической фармакотерапии (ОПФ) ГНИЦПМ с целью консультации или с целью оценки их возможного участия в проведении клинических исследований. Этот регистр является непрерывным, однако в эту часть публикации были включены данные пациентов, обращавшихся в ОПФ за период с 1 мая по 31 декабря 2011 г. За указанный период в регистре было зафиксировано 274 больных. Клиническая характеристика этих больных подробно представлена в предыдущей публикации [10]. Практически все эти больные в соответствии с современными клиническими рекомендациями нуждались в назначении гиполипидемической те-

рапии: либо из-за наличия ишемической болезни сердца (ИБС) или других органических заболеваний атеросклеротического генеза, либо из-за высокого риска сердечно-сосудистых осложнений.

Все эти больные были поделены на 3 группы: в контрольную группу (КГ) вошли больные (n=82), ранее не наблюдавшиеся и не обращавшиеся в ГНИЦПМ. В основную группу (n=192) вошли больные, ранее посещавшие ГНИЦПМ или наблюдавшиеся в этом учреждении на протяжении длительного времени (некоторые до 10 лет). Впоследствии основная группа была разделена на 2 подгруппы: основная группа А (ОГА; n=167), в которой последний визит в ГНИЦПМ по данным регистра состоялся менее 2-х лет назад, и основная группа Б (ОГБ; n=25), в которой последний визит состоялся более 2-х лет назад (рис. 1).

Если предметом анализа предыдущей публикации были все больные, то в настоящей публикации рассматривалась лишь подгруппа больных, которым реально назначались статины. Вследствие того, что в КГ число больных, принимавших статины, было невелико (и в относительном и в абсолютном масштабе), детальное сравнение этой группы с ОГ по эффективности использования статинов оказалось невозможным, и в статье приводятся лишь общие данные о назначаемых в каждой группе конкретных препаратах (рис. 2). Более подробно проведен анализ эффективности назначения статинов в ОГ, была проанализирована частота достижения целевых цифр липидов при терапии статинами в соответствии с клиническими рекомендациями, действовавшими на момент проведения исследования. В первую очередь анализировались показатели холестерина липопротеинов низкой плотности (ХС ЛПНП). Для больных с наличием ИБС и лиц с высоким риском сердечно-сосудистых осложнений целевым уровнем считали ХС ЛПНП $\leq 2,0$ ммоль/л, а для всех остальных больных – $\leq 2,5$ ммоль/л [1]. Анализировалось также то, какими именно препаратами

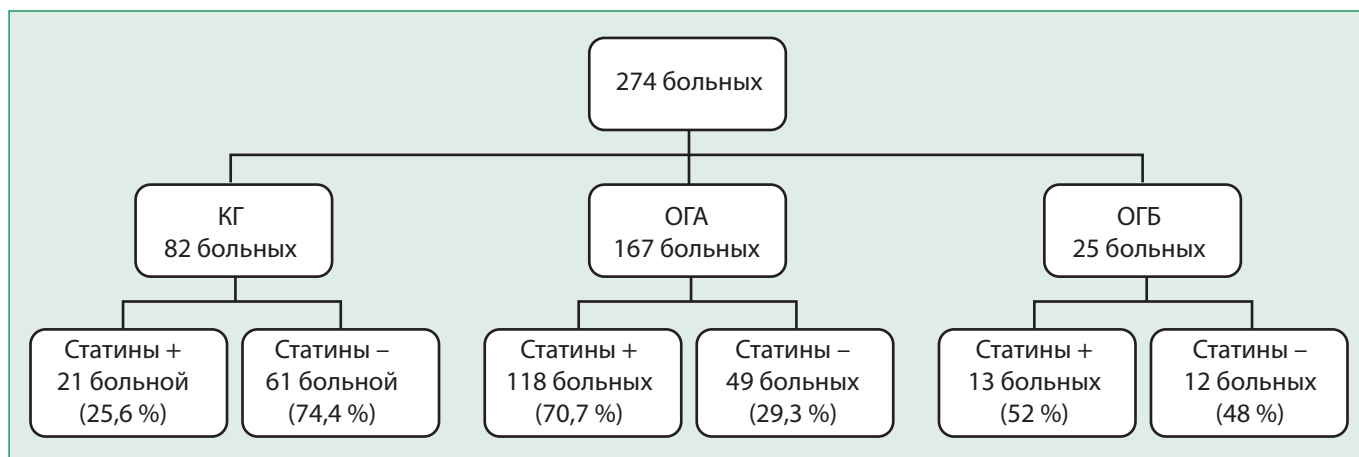


Рисунок 1. Схема исследования

КГ – контрольная группа; ОГА – основная группа А; ОГБ – основная группа Б

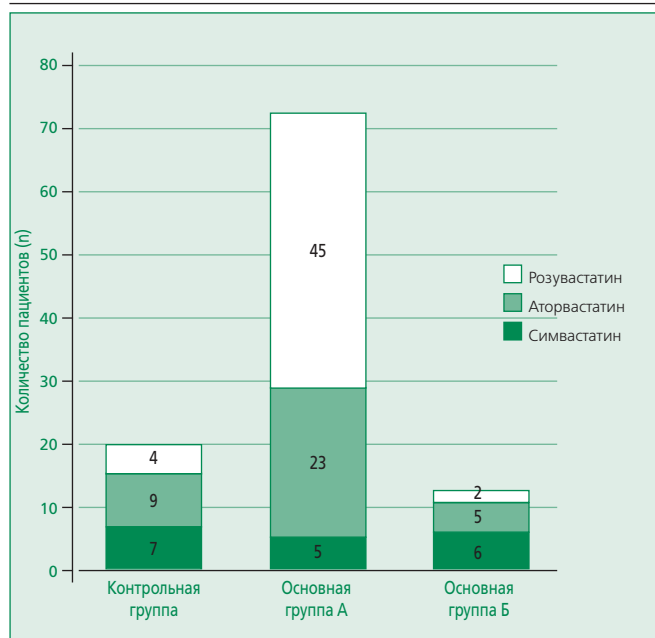


Рисунок 2. Частота назначения разных препаратов из группы статинов в разных группах больных

лечились больные (включая выбор между оригинальным препаратом и дженериком), в каких дозах они использовались.

Статистическая обработка результатов проводилась с использованием методов непараметрической статистики (учитывая ненормальность распределения ряда признаков). Данные представлены в виде медианы и межквартильного размаха (25-75%). Для множественного сравнения групп (3 и более) по количественному или порядковому признаку применен ранговый анализ вариаций по Краскелу-Уоллису. При сравнении групп по качественному признаку использовали критерий χ^2 .

Результаты

Из 274 больных, зарегистрированных за указанный временной период в регистре ПРОФИЛЬ, статины получали 149 человек. Из них данные о принимаемом препарате и его дозе, регулярности приема были доступны для 142 человек. Из 82 больных КГ статины принимали 21 человек (25,6%), из 167 больных ОГА – 118 человек (70,7%), из 25 больных ОГБ – 13 больных (52%) (рис. 1).

В табл. 1 представлены показатели липидного спектра во всех группах больных, как получавших, так и не получавших статины. Как отмечалось в предыдущей публикации, уровень общего ХС и ХС ЛПНП был существенно ниже в ОГА по сравнению с КГ и ОГБ, причем для общего ХС различия были статистически значимы ($p=0,02$). Однако среди больных, получавших статины, никаких достоверных различий ни по одному из показателей липидного спектра различий между КГ, ОГА и ОГБ выявлено не было.

На рис. 2 представлены данные о препаратах из группы статинов по международным непатентованным названиям, назначавшихся больным во всех трех группах. Обращает внимание, что если в КГ и ОГБ все три основных статина назначались примерно с одинаковой частотой, то в ОГА по частоте назначения однозначно лидировал розувастатин.

Анализ частоты достижения целевых доз уровня липидов проводился только в ОГА, поскольку в двух других группах – КГ и ОГБ – частота назначения статинов была небольшой, о чем говорилось в главе Материал и методы. Из табл. 2 следует, что целевые уровни ХС ЛПНП в ОГА были достигнуты у 31 из 118 (26,3%) больных. Из этой же таблицы следует, что достижение целевых цифр ХС ЛПНП чаще ассоциирова-

Таблица 1. Показатели липидного спектра в исследуемых группах больных (n=274)

Параметр	Контрольная группа	Основная группа А	Основная группа Б	p между группами
Все пациенты (n=274)				
Количество, n	82	167	25	
ОХС, ммоль/л	5,3 [4,6; 6,3]	4,8 [4,0; 5,6]	4,8 [4,1; 6,6]	0,02
ХС ЛПНП, ммоль/л	3,4 [2,5; 4,2]	2,9 [2,3; 3,6]	2,8 [2,4; 4,4]	0,12
ХС ЛПВП, ммоль/л	1,1 [1,0; 1,3]	1,2 [1,1; 1,4]	1,2 [0,9; 1,3]	0,06
ТГ, ммоль/л	1,4 [0,9; 1,3]	1,2 [0,9; 1,6]	1,6 [0,9; 2,2]	0,057
Больные, получавшие статины (n=152)				
Количество, n	21	118	13	
ОХС, ммоль/л	4,5 [3,8; 5,2]	4,6 [3,8; 5,3]	4,4 [4,0; 4,7]	>0,05
ХС ЛПНП, ммоль/л	2,1 [1,8; 3,0]	2,7 [2,2; 3,4]	2,6 [1,9; 2,7]	>0,05
ХС ЛПВП, ммоль/л	1,1 [1,1; 1,2]	1,2 [1,1; 1,5]	1,1 [1,0; 1,3]	>0,05
ТГ, ммоль/л	1,5 [1,2; 2,6]	1,2 [0,9; 1,6]	1,6 [0,9; 2,1]	>0,05
ОХС – общий холестерин; ХС ЛПНП – холестерин липопротеинов низкой плотности; ХС ЛВПН – холестерин липопротеинов высокой плотности; ТГ – триглицериды. Данные представлены в виде Ме [25%;75%]				

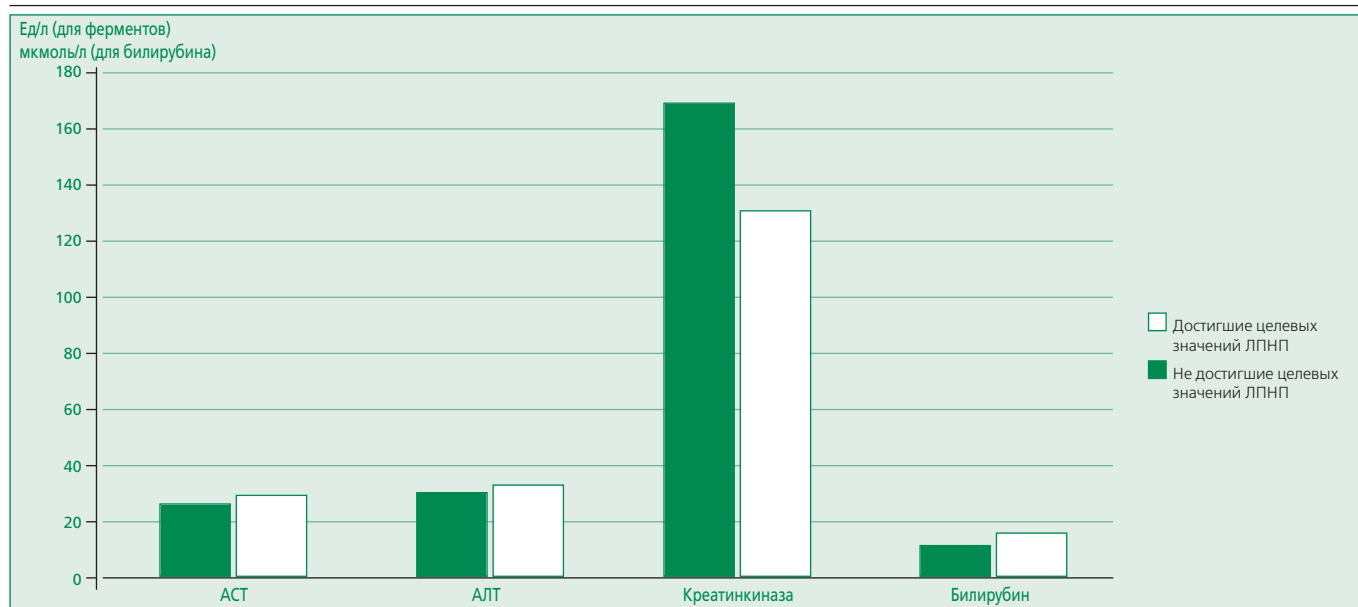


Рисунок 3. Показатели безопасности терапии статинами в исследуемых группах больных

лось с использованием средних и высоких доз препарата, с назначением препарата в оригинальной форме, а также с применением розувастатина.

На рис. 3 представлены данные, отражающие безопасность терапии статинами в подгруппах больных, достигших и не достигших целевых значений ХС ЛПНП. Ни по одному из показателей между этими подгруппами достоверных различий выявлено не было, хотя имелась тенденция (статистически незначимая) к более высоким значениям креатинфосфокиназы у больных, достигших целевых значений ХС ЛПНП.

Обсуждение

В предыдущей публикации были отмечены преимущества регистров как средств оценки реальной клинической практики, в частности, в отношении назначения гиполипидемической терапии [10]. Особенностью работы, базирующейся на данных регистра ПРОФИЛЬ, было разделение больных внутри регистра на подгруппы в зависимости от того, наблюдался ли ранее больной в специализированном медицинском учреждении (в Центре профилактической медицины). В

первой части работы было показано, что факт такого наблюдения в целом положительно сказывается на контроле за уровнем липидов и на частоте назначения гиполипидемических препаратов, в частности, статинов: в КГ (впервые обратившиеся в центр) статины назначались в 2 раза реже, чем в группе наблюдавшихся в медицинском центре. Различие оказалось особенно значимым для тех больных ОГ, которые наблюдались в центре регулярно (группа ОГА).

Однако если частота назначения статинов в ОГ была существенно выше, эффективность их назначения среди больных этой группы в целом далеко не полностью соответствовала современным клиническим рекомендациям. К сожалению, мы не смогли сравнить эффективность назначения статинов в разных группах из-за небольшого числа больных, получавших статины в группах сравнения – впервые пришедших и переставших наблюдаться в центре. По мере увеличения количества больных в регистре такой анализ, безусловно, будет проведен. Однако данное исследование четко говорит о другом – даже в специализированном центре, где статины в принципе назначаются большинству

Таблица 2. Зависимость достижения целевых значений липидов от препарата и его дозы в основной группе больных

Параметр		Достижение целевого уровня ХС ЛПНП (n=31)	Не достижение целевого уровня ХС ЛПНП (n=87)	p
Международное название препарата	Симвастатин, n	9	40	0,0001
	Аторвастатин, n	1	22	
	Розувастатин, n	21	25	
Доза	Низкая, n	18	74	0,002
	Средняя, n	11	13	
	Высокая, n	2	0	
Препарат	Оригинальный, n	25	50	0,037
	Дженерик, n	6	37	

больных с высоким сердечно-сосудистым риском, как этого требуют современные клинические рекомендации, качество терапии этими препаратами далеко от совершенства. По данным настоящего исследования, целевые значения ХС ЛПНП – основного показателя эффективности гипوليлипидемической терапии, были достигнуты чуть более чем у 1/4 больных.

Проблема недостижения целевых уровней липидов в последнее время обсуждается все больше [11], занимая место постепенно теряющей актуальность проблемы, почему статины не назначаются вообще. Известнейший английский кардиолог D. Julian называет несколько причин несоответствия реального лечения, получаемого больным, современным клиническим рекомендациям, даже при условии, что больной лечится у опытного клинициста. Эти причины следующие: простое игнорирование рекомендаций по целому ряду обстоятельств даже при условии знакомства с ними, невыполнение больными предписаний врача, непоследовательность одних и тех же или разных клинических рекомендаций, иногда противоречащих друг другу и заставляющих врача сомневаться в их совершенстве, и др. [12].

По-видимому, в нашем исследовании каждая из этих причин сыграла свою роль. К необходимости терапии статинами и вообще к проблеме коррекции гиперлипидемии в целом в нашей стране, по-видимому, существует какое-то особое отношение. В проведенном недавно исследовании «Здоровье и образование врача» сопоставляли знания врачей в отношении снижения сердечно-сосудистого риска в целом и назначения гипوليлипидемической терапии с их собственным сердечно-сосудистым риском и со степенью его коррекции [13, 14]. Было показано, что даже при наличии явных показаний к терапии статинами (например, после перенесенного нарушения мозгового кровообращения или инфаркта миокарда) многие врачи упорно не принимали эти препараты, ссылаясь на опасность побочных эффектов [14].

Конкретные причины недостижения целевых доз липидов, по данным регистра ПРОФИЛЬ, скорее всего, заключались в первую очередь в использовании недостаточных доз выбранных препаратов: 85% больных среди не достигших целевого уровня получали статины в небольших дозах.

О потенциальной возможности добиться целевых цифр липидов в нашем исследовании свидетельствуют данные о безопасности проводимой терапии: значений печеночных трансаминаз, билирубина, КФК не выходили за рамки допустимых значений, никаких различий между этими показателями в подгруппах больных, достигших и не достигших целевых уровней липидов, не было.

Определенную роль в недостижении целевых значений уровня липидов мог сыграть и выбор препарата. Обращает внимание то, что в подгруппе, достигшей целевых значений ХС ЛПНП, большинство больных по-

лучало статины в виде оригинального препарата (80,6% по сравнению с 42,5% в подгруппе, не достигшей целевых значений).

Нельзя не обратить внимание еще на один выявленный в исследовании факт: в ОГ из препаратов чаще всего назначали розувастатин, хотя многие больные этой группы имели признаки ИБС и даже недавно перенесенного инфаркта миокарда. В такой ситуации, как известно, наибольшей доказательной базой обладают другие препараты из группы статинов, в частности, симvastатин и аторvastатин [2, 15]. Учитывая ограничение, наложенные в 2011 г. на использование высоких доз симvastатина, основанное в первую очередь не результатах исследования SEARCH, [16], опубликованного в 2010 г., безусловным преимуществом в таких случаях должен обладать аторvastатин, на что обращают внимание рекомендации ВНОК [4]. Однако врачи по каким-то причинам упорно назначали препарат, не имеющий строгих доказательств улучшения прогноза жизни у таких больных. Предварительный анализ данных регистра ПРОФИЛЬ, относящихся к 2012 г., показывает, что ситуация с выбором статина у указанной категории больных за этот период существенно изменилась: врачи значительно чаще стали отдавать предпочтение аторvastатину, причем чаще в виде оригинального препарата. Однако окончательный анализ этих данных будет доступен лишь через некоторое время.

Заключение

Таким образом, проведенное исследование показало, что больным, наблюдающимся в специализированном медицинском центре, статины назначаются существенно чаще, чем в практическом здравоохранении. Тем не менее, тактика назначения этих препаратов часто оказывается весьма далека от той, которую предлагают современные клинические рекомендации. В первую очередь это выражается в недостижении целевых цифр липидов (достигались лишь чуть более чем у 1/4 части больных). Основной причиной этого, по-видимому, является назначение препаратов в недостаточных дозах, а также назначение препарата в виде дженериков, а не в виде оригинальных препаратов. Кроме того, врачи далеко не всегда выбирают оптимальный с точки зрения доказательной медицины препарат из группы статинов.

Конфликт интересов. Марцевич С.Ю. является лектором и проводит исследовательскую работу для компаний Bayer, Boehringer Ingelheim, Доктор Рэддис, Pfizer, Промед ЦС Прага, Эгис, MSD, Genzyme, Servier, Novartis. Лукина Ю.В. проводит исследовательскую работу для компаний MSD, Genzyme, Servier, Novartis. Остальные авторы заявляют об отсутствии потенциального конфликта интересов, требующего раскрытия в данной статье.

Литература

1. ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias. The Task Force for the management of dyslipidaemias of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Atherosclerosis Society (EAS). Eur Heart J 2011; 32: 1769–818.
2. Heart Protection Study Collaborative Group. MRC/BHF Heart Protection Study of cholesterol lowering with simvastatin in 20,536 high-risk individuals: a randomised placebo-controlled trial. Lancet 2002;360(9326):7–22.
3. Eagle KA, Montoye CK, Riba AL, et al. Guideline-Based Standardized Care Is Associated With Substantially Lower Mortality in Medicare Patients With Acute Myocardial Infarction: The American College of Cardiology's Guidelines Applied in Practice (GAP) Projects in Michigan. J Am Coll Cardiol 2005;46:1242–8.
4. Efficacy and safety of pharmacotherapy at primary and secondary prophylaxis of cardiovascular diseases. RSC Guidelines. The Rational Pharmacother Card 2011; 7 (5): 1–72. Russian (Эффективность и безопасность лекарственной терапии при первичной и вторичной профилактики сердечно-сосудистых заболеваний. Рекомендации ВНОК. Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии 2011; 7 (5): 1–72).
5. Yusuf S, Islam S, Chow CK, et al. Prospective Urban Rural Epidemiology (PURE) Study Investigators. Use of secondary prevention drugs for cardiovascular disease in the community in high-income, middle-income, and low-income countries (the PURE Study): a prospective epidemiological survey. Lancet 2011;378(9798):1231–43.
6. Oganov R. G., Pogossova G. V., Koltunov I. E., et al. RELIF – regular treatment and prophylaxis a key to improvement of a situation with cardiovascular diseases in Russia: results of the Russian multicenter study. Part III. Kardiologiya 2008; 48 (4):46–53. Russian (Оганов Р.Г., Порогова Г.В., Колтунов И.Е. и др. РЕЛИФ – Регулярное Лечение И профилактика – ключ к улучшению ситуации с сердечно-сосудистыми заболеваниями в России: результаты российского многоцентрового исследования. Часть III. Кардиология 2008;48(4):46–53).
7. Shalnova S.A., Deev A.D. Lesson of the OSCAR study – “The epidemiology and features of therapy of patients with high risk in real clinical practice 2005–2006 years”. Cardiovascular Therapy and Prophylaxis 2007; 6 (1):47–53. Russian (Шальнова С.А., Деев А.Д. Уроки исследования OSCAR – Эпидемиология и особенности терапии пациентов высокого риска в реальной клинической практике. 2005–2006 гг. Кардиоваскулярная Терапия и Профилактика 2007; 6(1):47–53).
8. Susekov A.B., Zubarev M. Ju., Deev A.D., et al. The basic results of the Moscow Research on Statins (Moscow Statin Survey, MSS). Heart 2006; (6):324–328. Russian (Сусков А.В., Зубарева М.Ю., Деев А.Д. и др. Основные результаты Московского Исследования по Статинам (Moscow Statin Survey, MSS). Сердце 2006; (6):324–328).
9. Martsevich S.J., Drozdova L.J., Lukina J.V., et al. As practical doctors of possibility of modern medicinal therapy sick of a chronic ischemic heart trouble estimate. Results of interrogations in Moscow and Voronezh. Rational Pharmacother Card 2010; 6 (2): 145–148. Russian (Марцевич С.Ю., Дроздова Л.Ю., Лукина Ю.В., и др. Как оценивают практические врачи возможности современной медикаментозной терапии больных хронической ишемической болезнью сердца. Результаты опросов в Москве и Воронеже. Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии 2010; 6(2): 145–148).
10. Martsevich S.J., Gajsenok O. V., Tripkosh S.G., Zagrebelny A.V., Lukina J.U.V. Observation in the specialised medical centre and quality hipolipidemic therapy in patients with cardiovascular diseases (according to the register the PROFILE). Rational Pharmacother Card 2013; 9 (2): 133–137. Russian (Марцевич С.Ю., Гайсенок О.В., Трипкош С.Г., Загребельный А.В., Лукина Ю.В. Наблюдение в специализированном медицинском центре и качество гиполлипидемической терапии у пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями (по данным регистра ПРОФИЛЬ). Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии 2013; 9 (2): 133–137).
11. Lipson A., Fallis W., Wang X., Yi Y. Are patients with hyperlipidemia undertreated? Canadian Family Physician 2007; 53: 1503–1507.
12. Julian D. Translation of clinical trials into clinical practice. Journal of Internal Medicine 2004; 255: 309–316.
13. Martsevich S.J., Voronina V. P., Drozdova L.J.U. health and formation of the doctor: two components of success. Rational Pharmacother Card 2010; 6 (1): 73–76. Russian (Марцевич С.Ю., Воронина В.П., Дроздова Л.Ю. Здоровье и образование врача: две составляющие успеха. Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии 2010; 6 (1): 73–76).
14. Drozdova L.J., Martsevich S.J., Voronina V.P. Simultaneous evaluation of prevalence and efficacy of correction of risk factors of cardiovascular diseases among doctors and their knowledge of modern clinical guidelines. Rational Pharmacother Card 2011; 7 (2):137–144. Russian (Дроздова Л.Ю., Марцевич С.Ю., Воронина В.П. Одновременная оценка распространенности и эффективности коррекции факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний среди врачей и их знания современных клинических рекомендаций. Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии 2011;7 (2):137–144).
15. Cannon C., Braunwald E., McCabe C. et al. Intensive versus Moderate Lipid Lowering with Statins after Acute Coronary Syndromes. N Engl J Med 2004;350: 1495–504.
16. Study of the Effectiveness of Additional Reductions in Cholesterol and Homocysteine (SEARCH) Collaborative Group. Intensive lowering of LDL cholesterol with 80 mg versus 20 mg simvastatin daily in 12 064 survivors of myocardial infarction: a double-blind randomised trial. Lancet 2010; 376: 1658–69.

Поступила: 15.07.2013

Принята в печать: 25.07.2013

ВЛИЯНИЕ ПРЕПАРАТОВ ЖЕЛЕЗА И СЕЛЕНА НА ПОКАЗАТЕЛИ ДИАСТОЛИЧЕСКОЙ ФУНКЦИИ МИОКАРДА У ПАЦИЕНТОВ С АНЕМИЧЕСКОЙ КАРДИОМИОПАТИЕЙ

Е.В. Гончарова*, А.В. Говорин

Читинская государственная медицинская академия. 672090, Чита, ул. Горького, 39а

Цель. Изучить динамику показателей диастолической функции левого (ЛЖ) и правого (ПЖ) желудочков, параметров сегментарной диастолической функции ЛЖ у больных анемической кардиомиопатией на фоне применения препаратов железа и селена.

Материал и методы. У 54 больных хронической постгеморрагической железодефицитной анемией тяжелой степени, осложненной кардиомиопатией, оценивали сегментарную диастолическую функцию ЛЖ методом импульсного тканевого доплеровского картирования и глобальную диастолическую функцию ЛЖ и ПЖ методом доплеровской эхокардиографии до и после лечения препаратом сульфата железа в сочетании с поливитаминным препаратом, содержащим селен. В контрольную группу включили 16 здоровых лиц.

Результаты. У больных анемической кардиомиопатией выявлены нарушения сегментарной диастолической функции ЛЖ, глобальной диастолической функции обоих желудочков сердца. Выявлено снижение скорости потока быстрого наполнения на 27,1% по сравнению с контролем ($p < 0,001$), увеличение скорости потока атриального наполнения на 27,0% ($p < 0,001$) и уменьшение отношения Е/А на 42,2% ($p < 0,001$). Применение у больных анемической кардиомиопатией препаратов железа и селена приводит к улучшению показателей диастолической функции миокарда. Выявлено увеличение скорости потока быстрого наполнения ЛЖ и ПЖ на 32,2% ($p < 0,001$) и 8,3% ($p < 0,05$), соответственно, а также снижение скорости потока атриального наполнения ЛЖ и ПЖ на 19,6% и 15,7% ($p < 0,001$), соответственно, и рост отношения Е/А ЛЖ и ПЖ на 61,5% и 28,2%, соответственно ($p < 0,001$).

Заключение. Проведение у больных анемической кардиомиопатией эхокардиографии и тканевой миокардиальной доплер-эхокардиографии позволяет диагностировать нарушения сегментарной диастолической функции ЛЖ на ранних стадиях кардиомиопатии. Применение у данной категории больных препаратов железа и селена способствует улучшению диастолической функции миокарда.

Ключевые слова: анемическая кардиомиопатия, сегментарная диастолическая функция, препараты железа, препараты селена.

Рациональная фармакотерапия в кардиологии 2013;9(3):368–372

Effect of iron and selenium drugs on diastolic myocardial function in patients with anemic cardiomyopathy

E.V. Goncharova*, A.V. Govorin

Chita State Medical Academy. Gorkogo ul. 39a, Chita, 672090 Russia

Aim. To study the changes of the left (LV) and right (RV) ventricles diastolic function, the segmental LV diastolic function in patients with anemic cardiomyopathy after the iron and selenium drugs therapy.

Material and methods. Patients ($n=54$) with severe chronic post-hemorrhagic iron deficiency anemia, complicated by cardiomyopathy were treated with iron sulfate and selenium. Segmental LV diastolic function was evaluated with pulsed tissue Doppler, and global diastolic function of the LV and RV – with Doppler echocardiography, before and after treatment. Control group contained 16 healthy individuals

Results. Disorders of segmental LV diastolic function, and both ventricles global diastolic function were found in anemic patients with cardiomyopathy. Flow rate rapid filling reduced by 27.1% compared with this in control ($p < 0.001$), and flow rate of atrial filling increased by 27.0% ($p < 0.001$), and E/A decreased by 42.2% ($p < 0.001$). Iron and selenium therapy in patients with anemic cardiomyopathy led to an improvement in diastolic function. LV and RV flow rapid filling increased by 32.2% ($p < 0.001$) and 8.3% ($p < 0.05$), respectively, and LV and RV flow rate of atrial filling reduced by 19.6% and 15.7% ($p < 0.001$), respectively, and LV and RV E/A ratio grew up by 61.5% and 28.2%, respectively ($p < 0.001$).

Conclusion. Echocardiography and myocardial tissue Doppler provide early finding of segmental LV diastolic function disorders in anemic cardiomyopathy. Iron and selenium therapy leads to improvement of myocardial diastolic function in these patients.

Key words: anemic cardiomyopathy, segmental left ventricular diastolic function, iron drugs, selenium drugs.

Ration Pharmacother Cardiol 2013;9(3):368–372

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author): gonchar_107@mail.ru

Известно, что у больных хронической железодефицитной анемией (ЖДА) наряду с анемическим и сидеропеническим синдромами развиваются поражения внутренних органов – висцеропатии, такие как гепатопатия, гастропатия, кардиомиопатия [1]. Проблема изучения патогенеза и лечения анемической (метаболической) кардиомиопатии (АКМП), так называемого «анемического сердца», является актуальной. Достаточно подробно изучена клиническая картина при данной патологии, а с появлением метода эхокардиографии изучены показатели структуры миокарда, центральной гемодинамики, диастолической функции левого желудочка (ЛЖ) [2]. Показано, что у боль-

ных АКМП на фоне гемической гипоксии происходит компенсаторное увеличение частоты сердечных сокращений, возрастают минутный и ударный объемы крови, а затем в гиперфункционирующем миокарде формируется гипертрофия ЛЖ, развивается дилатация камер сердца [3]. Кроме структурных изменений миокарда нарушается и функция ЛЖ, вначале диастолическая, а при тяжелой анемии на более поздних стадиях – и систолическая [3]. Выявленные структурно-функциональные нарушения миокарда у больных ЖДА лежат в основе развития сердечной недостаточности, являющейся одним из клинических проявлений кардиомиопатии. Для коррекции метаболических и структурно-функциональных изменений у данной категории больных применяют препараты железа в сочетании с кардиометаболическими средствами [1, 4]. Применение препаратов железа у больных АКМП способствует не только уменьшению клинических проявлений со-

Сведения об авторах:

Гончарова Елена Валерьевна – д.м.н., заведующая кафедрой функциональной и ультразвуковой диагностики ЧГМА

Говорин Анатолий Васильевич – д.м.н., профессор, заведующий кафедрой факультетской терапии ЧГМА

стороны сердечно-сосудистой системы, но и улучшению структурно-функциональных параметров миокарда [1]. В этой связи у данной категории больных важной является именно ранняя диагностика нарушений диастолической функции миокарда ЛЖ для выявления доклинической стадии кардиомиопатии, что позволило бы своевременно назначать патогенетическую терапию.

В литературе практически нет данных о комплексном изучении диастолической функции обоих желудочков сердца, региональной (сегментарной) диастолической функции ЛЖ (ДФЛЖ) у больных АКМП, в том числе и на фоне лечения препаратами железа в сочетании с селенсодержащими метаболическими препаратами.

В этой связи целью нашего исследования явилось изучение динамики показателей диастолической функции правого и левого желудочков, параметров сегментарной диастолической функции ЛЖ у больных АКМП на фоне применения препаратов железа и селена.

Материал и методы

В исследование включены пациенты с хронической постгеморрагической железодефицитной анемией тяжелой степени, осложненной кардиомиопатией, проходившие лечение в гематологическом отделении Краевой клинической больницы г. Читы ($n=54$; основная группа), и 16 практически здоровых лиц (контрольная группа).

В исследование не включали пациентов с онкологическими заболеваниями, ишемической болезнью сердца, артериальной гипертензией, пороками сердца, другими видами анемий, а также беременных женщин. Все исследуемые подписали письменное информированное согласие на участие в исследовании. Протокол исследования был одобрен Этическим комитетом Читинской медицинской академии. Всем больным, наряду с выполнением полного клинико-гематологического обследования и эхокардиографии, для оценки диастолической функции левого желудочка на ультразвуковом сканере «Sequoia-5 12» фирмы Acuson (США) проводилось исследование трансмитрального потока методом доплеровской эхокардиографии из апикального доступа в 4-камерном сечении при положении стробируемого объема между створками митрального клапана. Определялись следующие величины: максимальные скорости потоков быстрого (Е) и атриального наполнения (А), отношение Е/А, время изоволюметрического расслабления (IVRT): интервал от момента окончания аортального потока до начала трансмитрального потока, время замедления раннего диастолического наполнения левого желудочка (DTe). Для правого желудочка (ПЖ) аналогично определялись следующие параметры: Е, А, Е/А. Оценка сегментарной ДФЛЖ проводилась с помощью ме-

тодики импульсного тканевого доплеровского картирования [5]. Левый желудочек был условно поделен на 15 сегментов согласно рекомендациям С.М. Otto и А.С. Pearlman (1995) [6]. Эхокардиография проводилась синхронно с ЭКГ и фонокардиографией. Тканевой доплеровский спектр каждого сегмента ЛЖ регистрировали в количестве не менее 6–7 комплексов со скоростью 100 см/с. В каждом из 15 сегментов ЛЖ определяли следующие показатели: максимальные скорости пиков ранней диастолической волны (Ve) и поздней диастолической волны (Va), а также отношение этих пиковых скоростей (Ve/Va). Контрольную группу составили 16 практически здоровых лиц, сопоставимых по полу и возрасту. Исследуемые показатели оценивали повторно через 1 мес приема препарата сульфата железа (Сорбифер Дурулес, AstraZeneca) по 2 таблетки в сутки (что соответствует 200 мг Fe^{2+}) в сочетании с комплексным поливитаминным препаратом (Триовит, KRKA), содержащим витамины А, Е, С и микроэлементом селен по 2 капсулы в сут.

Статистическая обработка полученных результатов проводилась с помощью пакета статистических программ Statistica 6.0 (StatSoft Inc.). Перед началом анализа вариационные ряды тестировались на нормальность. Во всех случаях распределение признака оказалось нормальным, что позволило применить параметрические методы статистики. Для сравнения контрольной группы и группы больных АКМП использовали критерий Стьюдента, а для анализа повторных измерений вычисляли парный критерий Стьюдента. Статистически значимыми считали различия при $p<0,05$. Результаты представлены как $M\pm SD$, где М – выборочное среднее, SD – стандартное отклонение.

Результаты

Средний возраст обследованных больных составил $41,4\pm 10,5$ года, средний уровень гемоглобина крови – $62,5\pm 8,4$ г/л.

При изучении исходных показателей ДФЛЖ у больных АКМП было установлено снижение скорости потока быстрого наполнения на 27,1% по сравнению с контролем ($p<0,001$), увеличение скорости потока атриального наполнения на 27,0% ($p<0,001$) и уменьшение отношения Е/А на 42,2% ($p<0,001$) (табл. 1). Время замедления раннего диастолического наполнения ЛЖ у пациентов было увеличено на 9,2% ($p<0,05$) по сравнению с контролем, время изоволюметрического расслабления ЛЖ также было повышено на 23,3% ($p<0,001$). Скорость потока быстрого наполнения ПЖ оказалась сниженной у больных АКМП на 7,7% по сравнению с контролем ($p<0,05$), скорость потока атриального наполнения ПЖ, напротив, была повышена на 26,2% ($p<0,001$), а отношение Е/А – уменьшено на 26,8% ($p<0,001$) (табл. 1).

Таблица 1. Показатели диастолической функции правого и левого желудочков миокарда у больных анемической кардиомиопатией до и после лечения препаратами железа и селена

Показатель		Контроль (n=16)	Больные АКМП до лечения (n=54)	Больные АКМП после лечения (n=54)
Левый желудочек	E, см/с	100,75±5,99	73,46±12,41***	97,14±11,33 ^{†††}
	A, см/с	61,25±7,10	77,81±10,14***	62,57±7,84 ^{†††}
	E/A, ед	1,66±1,15	0,96±0,21***	1,55±0,16 ^{†††}
	DTE, мс	156,44±8,18	170,84±6,58*	157,57±8,80 [†]
	IVRT, мс	78,19±3,04	96,41±5,71***	73,64±5,33 ^{†††}
Правый желудочек	E, см/с	67,94±6,40	62,73±4,82*	67,93±5,28 [†]
	A, см/с	37,94±2,38	47,88±5,34***	40,36±3,88 ^{†††}
	E/A, ед	1,79±0,15	1,31±0,11***	1,68±0,18 ^{†††}

*p<0,05, ***p<0,001 — по сравнению с аналогичным показателем в контрольной группе;
[†]p<0,05, ^{†††}p<0,001 — по сравнению с исходным значением. Данные представлены в виде M±SD

Таблица 2. Скорость движения сегментов ЛЖ в раннюю диастолу у больных анемической кардиомиопатией до и после лечения препаратами железа и селена (Ve, см/с)

№	Стенка	Сегмент	Контроль (n=16)	Больные АКМП до лечения (n=54)	Больные АКМП после лечения (n=54)
1	Переднеперегородочная	базальный	21,69±5,70	18,48±2,11***	23,14±2,06 ^{†††}
7		медиальный	19,38±1,59	16,27±2,46***	20,35±2,68 ^{†††}
2	Передняя	базальный	23,88±0,96	21,42±1,44	22,56±2,03
8		медиальный	19,75±2,18	14,06±2,54***	18,76±3,42 ^{†††}
14		верхушечный	17,00±1,15	11,73±2,14***	16,57±3,14 ^{†††}
3	Боковая	базальный	23,63±1,93	21,46±3,16	21,74±3,54
9		медиальный	20,81±2,71	16,13±3,11***	19,16±2,11 ^{†††}
15		верхушечный	15,38±1,82	10,64±2,68***	15,43±2,31 ^{†††}
4	Задняя	базальный	26,38±2,73	17,46±3,52***	21,12±3,14*** ^{†††}
10		медиальный	18,06±2,11	13,98±2,51***	18,11±2,16 ^{†††}
5	Нижняя	базальный	22,06±0,93	16,07±3,15***	20,12±3,56 ^{†††}
11		медиальный	21,88±2,99	15,10±2,34***	18,33±2,02*** ^{†††}
6	Нижнеперегородочная	базальный	22,69±5,04	20,36±3,14	21,47±2,98
12		медиальный	16,19±1,42	14,58±1,04	18,14±2,06 ^{†††}
13	Перегородочная	верхушечный	13,31±1,40	12,51±2,07	16,11±2,41*** ^{†††}

***p<0,001 — по сравнению с аналогичным показателем в контрольной группе; ^{†††}p<0,001 — по сравнению с исходным значением. Данные представлены в виде M±SD

После применения больными АКМП препаратов железа и селена было выявлено увеличение скорости потока быстрого наполнения ЛЖ и ПЖ на 32,2% (p<0,001) и 8,3% (p<0,05), соответственно, снижение скорости потока атриального наполнения ЛЖ и ПЖ на 19,6% и 15,7% (p<0,001), соответственно, а также рост отношения E/A ЛЖ и ПЖ на 61,5% и 28,2%, соответственно (p<0,001) (табл. 1). Показатель DTe у больных АКМП на фоне проводимой терапии снизился на 7,8% (p<0,05), IVRT уменьшилось на 23,6% (p<0,001). При этом все изучаемые параметры после проведенного лечения практически не отличались от показателей у здоровых лиц. Скорость движения большинства сегментов ЛЖ в раннюю диастолу у больных АКМП была

уменьшена более чем на 22% по сравнению с контролем, при этом максимально сниженные показатели были выявлены в медиальном и верхушечном сегментах передней стенки ЛЖ — на 28,8% и 31,0% и боковой — на 22,5% и 30,8%, соответственно, а также в обоих сегментах (базальном и медиальном) задней стенки ЛЖ — на 33,8% и 22,6% и нижней — на 27,2% и 31,0%, соответственно (p<0,001) (табл. 2).

При анализе скорости движения сегментов ЛЖ в позднюю диастолу у больных АКМП было выявлено увеличение указанного показателя в большинстве сегментов ЛЖ по сравнению с контролем (табл. 3). Максимально увеличенной отмечена скорость движения базальных сегментов передне-перегородочной стенки ЛЖ

Таблица 3. Скорость движения сегментов ЛЖ в позднюю диастолу у больных анемической кардиомиопатией до и после лечения препаратами железа и селена (Va, см/с)

№	Стенка	Сегмент	Контроль (n=16)	Больные АКМП до лечения (n=54)	Больные АКМП после лечения (n=54)
1	Переднеперегородочная	базальный	9,19±1,38	15,84±2,45***	11,47±2,68* ^{†††}
7		медиальный	8,13±0,34	12,12±1,98***	10,22±1,14*
2	Передняя	базальный	10,88±0,62	17,98±2,44***	10,68±3,11 ^{†††}
8		медиальный	8,88±1,36	11,02±1,15***	8,97±1,05 ^{†††}
14		верхушечный	7,69±0,79	8,86±2,31*	7,84±1,06
3	Боковая	базальный	9,19±0,91	15,65±3,14***	9,75±2,36 ^{†††}
9		медиальный	8,63±0,89	9,68±2,43	8,37±2,02 [†]
15		верхушечный	7,19±0,40	7,94±2,25	7,11±1,06
4	Задняя	базальный	10,69±1,62	13,07±3,15***	9,56±1,43 ^{†††}
10		медиальный	8,69±0,79	9,67±1,88	8,12±1,14 [†]
5	Нижняя	базальный	12,00±3,12	11,63±2,41	9,07±1,68*** ^{†††}
11		медиальный	8,63±1,75	11,08±2,32***	9,12±2,06 ^{†††}
6	Нижнеперегородочная	базальный	8,38±0,50	13,65±3,47***	9,51±1,67 ^{†††}
12		медиальный	8,06±0,25	9,13±2,04	8,46±0,95
13	Перегородочная	верхушечный	6,63±0,62	8,14±1,13***	7,56±0,71

*p<0,05, ***p<0,001 – по сравнению с аналогичным показателем в контрольной группе;

[†]p<0,05, ^{†††}p<0,001 – по сравнению с исходным значением. Данные представлены в виде M±SD

Таблица 4. Отношение скоростей движения сегментов ЛЖ у больных анемической кардиомиопатией до и после лечения препаратами железа и селена (Ve/Va, ед)

№	Стенка	Сегмент	Контроль (n=16)	Больные АКМП до лечения (n=54)	Больные АКМП после лечения (n=54)
1	Переднеперегородочная	базальный	2,54±0,36	1,17±0,16***	2,02±0,41 ^{†††}
7		медиальный	2,37±0,25	1,34±0,23***	1,99±0,48 ^{†††}
2	Передняя	базальный	2,20±0,16	1,19±0,28***	2,11±0,74 ^{†††}
8		медиальный	2,24±0,23	1,28±0,34***	2,09±0,43 ^{†††}
14		верхушечный	2,24±0,31	1,32±0,24***	2,11±0,36 ^{†††}
3	Боковая	базальный	2,61±0,34	1,37±0,18***	2,23±0,44 ^{†††}
9		медиальный	2,42±0,36	1,67±0,35***	2,29±0,36 ^{†††}
15		верхушечный	2,18±0,26	1,34±0,23***	2,17±0,46 ^{†††}
4	Задняя	базальный	2,52±0,51	1,34±0,25***	2,21±0,41 ^{†††}
10		медиальный	2,08±0,24	1,45±0,28***	2,23±0,36 ^{†††}
5	Нижняя	базальный	2,01±0,61	1,38±0,26***	2,22±0,57 ^{†††}
11		медиальный	2,63±0,59	1,36±0,23***	2,01±0,48 ^{†††}
6	Нижнеперегородочная	базальный	2,69±0,60	1,49±0,21***	2,26±0,35 ^{†††}
12		медиальный	1,99±0,14	1,60±0,17***	2,14±0,56 ^{†††}
13	Перегородочная	верхушечный	1,99±0,29	1,54±0,13***	2,13±0,24 ^{†††}

*p<0,05, ***p<0,001 – по сравнению с аналогичным показателем в контрольной группе;

[†]p<0,05, ^{†††}p<0,001 – по сравнению с исходным значением. Данные представлены в виде M±SD

– на 72,4%, передней – на 65,3%, боковой – на 70,3% и ниже-перегородочной – на 62,9% (p<0,001). В остальных сегментах увеличение показателя было менее выражено – в среднем на 27% (табл. 3).

Отношение скоростей движения сегментов ЛЖ в раннюю и позднюю диастолу (Ve/Va) у больных АКМП

было снижено во всех сегментах ЛЖ (табл. 4). Значительное уменьшение показателя Ve/Va – более чем на 30% было отмечено в среднем в 13 из 15 сегментов ЛЖ (p<0,001).

После применения препаратов железа и селена у больных АКМП было выявлено увеличение изначаль-

но сниженного показателя V_e в обоих сегментах передне-перегородочной, задней и нижней стенок ЛЖ, а также медиальном и верхушечном сегментах передней и боковой стенок ЛЖ (табл. 2). При этом наибольшее увеличение было установлено в верхушечных сегментах передней (на 41,3%) и боковой (на 45,0%) стенок ЛЖ ($p < 0,001$). Необходимо отметить, что в большинстве сегментов ЛЖ скорость движения в раннюю диастолу после проведенного лечения практически не отличалась от группы контроля, за исключением базального сегмента задней стенки и медиального сегмента нижней стенки ЛЖ, в которых показатель V_e оставался ниже, чем у здоровых лиц. Кроме того, скорость движения сегментов ЛЖ в раннюю диастолу после проведенного лечения повысилась в тех сегментах, в которых изначально не была снижена — в медиальном сегменте ниже-перегородочной стенки ЛЖ (на 24,4%) и верхушечном сегменте передне-перегородочной стенки ЛЖ (на 28,8%) ($p < 0,001$).

При изучении динамики показателя V_a у больных АКМП после проведенной терапии было установлено его снижение в базальных сегментах всех стенок ЛЖ (в среднем на 30,9%) и медиальных сегментах передней, боковой, задней и нижней стенок ЛЖ (в среднем на 16,5%) (табл. 3). При этом в базальном сегменте нижней стенки ЛЖ этот показатель оказался даже ниже, чем в контроле ($p < 0,001$). Скорость движения медиального сегмента передне-перегородочной стенки ЛЖ в позднюю диастолу на фоне проводимой терапии оставалась повышенной. Отношение скоростей движения сегментов ЛЖ (V_e/V_a) у больных АКМП на фоне лечения препаратами железа и селена увеличилось во всех 15 сегментах ЛЖ в среднем на 55,6% ($p < 0,001$) (табл. 4). При этом показатели V_e/V_a после проведенного лечения практически не отличались от группы контроля, за исключением медиального сегмента нижней стенки ЛЖ, в котором показатель оставался ниже контроля.

Обсуждение

Таким образом, у больных АКМП имеются нарушения региональной ДФЛЖ во всех сегментах, патологические изменения глобальной ДФ обоих желудочков сердца. Нарушения диастолических свойств миокарда у больных АКМП, вероятно, развиваются вследствие прогрессирующих метаболических сдвигов в кардиомио-

цитах: энергетического дефицита, нарушений процессов утилизации жирных кислот миокардом, изменений в системе липопероксидации и антиоксидантной защиты, электролитных нарушений [7]. В исследовании не было выявлено четкой связи нарушений диастолы с локализацией сегментов. Среди сегментов с измененной функцией обнаруживались сегменты с нормальными диастолическими свойствами. Такое неравнозначное поражение сегментов ЛЖ соответствует патоморфологической картине «тигрового» сердца, при котором изменения по типу жировой дистрофии носят мозаичный характер. Применение больными АКМП препаратов железа и селена привело к улучшению показателей глобальной ДФ функции обоих желудочков и сегментарной ДФЛЖ. Вероятно, насыщение организма железом у пациентов АКМП способствует усилению кислородтранспортной функции эритроцитов, уменьшению гипоксии, улучшению процессов окисления и этерификации жирных кислот миокардом, увеличению продукции макроэргических фосфатов, а также нормализации процессов тканевого дыхания с уменьшением образования свободных радикалов. Последнее, возможно, приводит к снижению процессов перекисного окисления липидов в кардиомиоцитах. Кроме того, селеносодержащий препарат оказывает антиоксидантное действие на клетки миокарда, сдерживая избыточную липопероксидацию, способствует защите мембранных структур и локализованных в них ферментных систем. Улучшение метаболических процессов в сердце, в свою очередь, приводит к восстановлению диастолических свойств миокарда.

Заключение

Проведение у больных АКМП эхокардиографии и тканевой миокардиальной доплер-эхокардиографии позволяет диагностировать нарушения сегментарной ДФЛЖ на ранних стадиях кардиомиопатии. Применение данной категорией больных препаратов железа и селена способствует улучшению диастолических свойств миокарда.

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

Литература

1. Zjubina L.Ju., Tret'jakov S.V., Loseva M.I. et al. Clinical and functional characteristics of the heart in iron deficiency anemia. *Ter Arkhiv* 2002; (6): 66–9. Russian (Зюбина Л.Ю., Третьяков С.В., Лосева М.И. и др. Клинико-функциональная характеристика сердца при железодефицитной анемии. *Тер Архив* 2002; (6): 66–9).
2. Lirman A.V., Strennev F.V. State of myocardium in moderately expressed iron deficiency anemia. *Klinicheskaja Medicina* 1986; (2): 89–91. Russian (Лирман А.В., Стреннев Ф.В. Состояние миокарда при умеренно выраженной железодефицитной анемии. *Клиническая Медицина* 1986; (2): 89–91).
3. Shevchenko Ju.L., Bobrov L.L., Obrezan A.G. Diastolic function of the left ventricle. Moscow: GEOTAR – MED; 2002. Russian (Шевченко Ю.Л., Бобров Л.Л., Обрезан А.Г. Диастолическая функция левого желудочка. М.: ГЭОТАР – МЕД; 2002).
4. Okorokov A.N. Treatment of internal diseases: Practical guide. Book 1. Vitebsk: Belmedkniga; 1997. Russian (Окорок А.Н. Лечение болезней внутренних органов: Практическое руководство: В 3 т. Т. 3. Кн. 1. Витебск: Белмедкнига; 1997).
5. Mit'kov V.V., Sandrikova V.A. Clinical manual ultrasonic diagnostics. M.: VIDAR; 1998. Russian (Митьков В.В., Сандрикова В.А. Клиническое руководство по ультразвуковой диагностике. М.: ВИДАР; 1998).
6. Otto C.M., Pearlman A.S. Textbook of clinical echocardiograph. Philadelphia: W.B. Saunders Co; 1995.
7. Vasilenko V.H., Fel'dman S.B., Hitrov N.K. Myocardiodystrophy. Moscow: Medicina; 1989. Russian (Василенко В.Х., Фельдман С.Б., Хитров Н.К. Миокардиодистрофия. М.: Медицина; 1989).

Поступила: 15.06.2013

Принята в печать: 21.06.2013

УРАПИДИЛ: СОВРЕМЕННОЕ СРЕДСТВО ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ ГИПЕРТОНИЧЕСКИХ КРИЗОВ

А.В. Мелехов*, Ю.И. Островская

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

Цель. Изучить антигипертензивную эффективность урапидила, а также определить оптимальное целевое систолическое артериальное давление (АД) при лечении гипертонического криза, осложненного геморрагическим инсультом.

Материал и методы. В исследование были включены 86 пациентов в возрасте 46-87 лет (42 мужчины и 44 женщины), госпитализированных с гипертоническим кризом, осложненным геморрагическим инсультом. Пациенты были рандомизированы на две группы: стандартное лечение (n=20) или лечение урапидилом (n=66). Эффективность лечения оценивали по клиническим данным, динамике АД и частоте сердечных сокращений, измеренных неинвазивным методом. Проведена оценка выживаемости пациентов в группах.

Результаты. Смертность в группе урапидила составила 33%, а в группе стандартной терапии – 70%. В группе урапидила систолическое АД снизилось с 208 (203-222) мм рт.ст. до 159 (149-180) и до 145 (141-153) мм рт.ст. к 20-й и 220-й мин, соответственно (p<0,001 для обоих), а диастолическое АД – со 108 (102-119) мм рт.ст. до 90 (82-97) и 82 (80-90) мм рт.ст., соответственно. В группе стандартной терапии также отмечена значимая динамика АД. Целевой уровень систолического АД 136-147 мм рт.ст. ассоциировался с лучшей выживаемостью пациентов.

Заключение. Пациенты из группы урапидила достигли целевого уровня АД уже к 20-й мин от начала лечения, что сопровождалось лучшей выживаемостью.

Ключевые слова: гипертонический криз, геморрагический инсульт, урапидил.

Рациональная фармакотерапия в кардиологии 2013;9(4):373-378

Urapidil: modern medicine for the treatment of hypertensive crises

A.V. Melekhov*, Yu.I. Ostrovskaya

Russian National Research Medical University named after N.I. Pirogov. Ostrovitianova ul. 1, Moscow, 117997 Russia

Aim. To study the antihypertensive efficacy of urapidil, as well as to determine the optimal target level of systolic blood pressure (BP) in patients with hypertensive crisis complicated by a hemorrhagic stroke.

Material and methods. Patients (n=86) aged 46-87 years (42 men and 44 women) who were admitted to hospital with hypertensive crisis complicated by a hemorrhagic stroke were included into the study. Patients were randomized into two groups: standard treatment (n=20) or urapidil treatment (n=66). The efficacy of treatment was assessed by clinical data, BP and heart rate dynamics. Patient survival was also assessed.

Results. Mortality in urapidil group was 33% vs 70% in standard therapy group. Systolic BP in urapidil group decreased from 208 (203-222) mm Hg to 159 (149-180) and to 145 (141-153) mm Hg after 20 and 220 minutes, respectively, (p<0.001 for both), and diastolic BP from 108 (102-119) mm Hg to 90 (82-97) and 82 (80-90) mm Hg, respectively. Significant BP dynamics was also observed in standard therapy group. The target systolic BP level of 136-147 mm Hg was associated with better patient survival.

Conclusion. The patients in urapidil group reached the target BP by the 20-th minute from the start of treatment, and this was accompanied by a better survival.

Key words: hypertensive crisis, hemorrhagic stroke, urapidil.

Ration Pharmacother Cardiol 2013;9(4):373-378

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

В июне 2013 г. в Милане состоялся очередной конгресс, посвященный артериальной гипертензии (АГ) и профилактике сердечно-сосудистых осложнений. Одним из наиболее заметных событий на этом крупнейшем международном форуме стало представление новых рекомендаций по лечению АГ Европейского общества по АГ и Европейского общества кардиологов [1]. Новое руководство содержит несколько ключевых отличий от предыдущих версий этого документа.

В частности, целевой уровень систолического артериального давления АД (АД) 140 мм рт.ст. установлен единым для всех категорий пациентов. Кроме того, для отдельной группы пациентов, имеющих сахарный диабет, принят целевой уровень диастолического АД (ДАД) 85 мм рт.ст. Увеличивается роль суточного мониторинга АД (СМАД) в обследовании таких пациентов, обычное измерение АД врачом и пациентом также остается чрезвычайно важным. Основные клас-

сы антигипертензивных препаратов остались прежними. Несколько изменился подход к комбинированной антигипертензивной терапии.

Раздел, касающийся неотложных состояний, прежде всего гипертонических кризов, практически не претерпел изменений, в этом отношении европейские рекомендации по-прежнему совпадают с отечественными [2].

Гипертонический криз определяется как резкое повышение систолического АД (САД) или ДАД – более 180 мм рт.ст. или 120 мм рт.ст., соответственно, проявляющееся прогрессирующим поражением органов-мишеней (дисциркуляторная энцефалопатия, острое нарушение мозгового кровообращения (ОНМК), острая левожелудочковая недостаточность, расслоение аорты, почечная недостаточность или эклампсия). Гипертонические кризы на основании поражения органов-мишеней подразделяются на осложненные (жизнеугрожающие) и неосложненные (нежизнеугрожающие). При неосложненном гипертоническом кризе лечение в основном осуществляется врачами амбулаторного звена, а при осложненном кризе в большинстве случаев необходима экстренная госпитализация.

Сведения об авторах:

Мелехов Александр Всеволодович - к.м.н.,

доцент кафедры госпитальной терапии № 2 РНИМУ им. Н.И. Пирогова

Островская Юлия Игоревна – аспирант той же кафедры

В новых рекомендациях тактика ведения пациентов с гипертоническим кризом по-прежнему описана очень кратко. Конкретный алгоритм действий по снижению АД определен только у пациентов с гипертоническим кризом, осложненным развитием острой левожелудочковой недостаточности и расслаивающей аневризмы. Это – снижение САД на 25% за 5-10 минут и достижение целевого уровня САД 100-110 мм рт.ст. не более чем за 20 минут [1]. В новых Европейских рекомендациях, так же, как и в отечественных, сказано, что снижение АД у пациентов с гипертоническим кризом должно осуществляться не более чем на 25% от исходного уровня в течение первых часов, а дальнейшая тактика ведения пациентов не описана. Существуют лишь размытые сведения о том, что дальнейшее снижение АД должно осуществляться в соответствии с состоянием больного. При этом нет никаких различий в тактике ведения пациентов с зависимости от исходного уровня, не указаны целевые цифры АД. Для снижения АД у пациентов с гипертоническим кризом рекомендовано применение как пероральных и сублингвальных, так и внутривенных форм гипотензивных препаратов в зависимости от степени повышения АД и клинической симптоматики. Используют препараты с относительно быстрым и коротким действием.

Сравнительно недавно на отечественном фармакологическом рынке появился препарат урапидила – Эбрантил® (Такеда).

Наряду с мощным гипотензивным действием урапидил имеет дополнительные благоприятные эффекты, которые обуславливают актуальность его применения у пациентов с гипертоническим кризом, осложненным нарушениями мозгового кровообращения. Однако тактика гипотензивной терапии именно у этого контингента больных вызывает большое количество разногласий.

Поэтому нами было проведено исследование, целью которого являлось изучение эффективности урапидила, а также определение оптимального целевого систолического АД при лечении пациентов с гипертоническим кризом, осложненным геморрагическим инсультом. Для этих пациентов оправдана более агрессивная тактика гипотензивной терапии, чем у больных с ишемическим инсультом.

Материал и методы

В исследование были включены 86 пациентов в возрасте 46-87 лет (42 мужчины и 44 женщины), госпитализированных в отделение нейрореанимации ГКБ №12 с гипертоническим кризом, осложненным геморрагическим инсультом.

Критериями исключения были: ишемический инсульт, субарахноидальное кровоизлияние, нарушения ритма и проводимости, онкологические заболевания,

анемии средней и тяжелой степени, гемодинамически значимые клапанные пороки, в том числе протезированная декомпенсация хронической сердечной недостаточности, декомпенсация сахарного диабета.

После оценки факторов риска АГ, изучения показателей центральной гемодинамики с помощью эхокардиографии, сопутствующих клинических состояний и неврологического обследования пациенты были рандомизированы методом конвертов на две группы: лечения, принятого в отделении нейрореанимации (n=20), и лечения препаратом урапидила (Эбрантил® (Такеда); n=66). Рутинно применяемая в отделении нейрореанимации гипотензивная терапия проводилась диуретиками, антагонистами кальция (преимущественно нимодипин для внутривенного введения), ингибиторами ангиотензинпревращающего фермента (иАПФ).

Пациентам из группы урапидила назначалась инфузия в дозе 10-50 мг струйно в зависимости от темпа снижения АД. При необходимости болюсное введение повторялось. После снижения АД до целевого уровня пациентам была назначена поддерживающая доза урапидила: 100 мг внутривенно со скоростью 9 мг/ч через перфузионный насос. После окончания инфузии поддерживающей дозы пациенты получали лечение пероральными формами гипотензивных препаратов (иАПФ, β -адреноблокаторами, антагонистами кальция, диуретиками).

Эффективность проводимого лечения оценивались по клиническим данным и по результатам АД и частоты сердечных сокращений (ЧСС), измеренных неинвазивным методом.

Среди исследуемой популяции 13 пациентов подверглись хирургическому вмешательству по поводу внутримозговой гематомы. Такие пациенты были направлены на операцию после купирования гипертонического криза, со стабильными цифрами АД. Это был наиболее тяжелый контингент больных с самым плохим прогнозом, поэтому в статистическом анализе эти пациенты считались живыми на момент операции.

Данные представлены в виде медианы и интерквартильного размаха. Выживаемость в группах была оценена методом Каплана-Мейера. Межгрупповые различия были оценены методом Манна-Уитни, значимость изменений – методом Вилкоксона.

Результаты

Период наблюдения за пациентами составил 11 (1-71) дней.

Группы были сопоставимы по возрасту, полу, исходному уровню САД, ДАД, ЧСС, объему гематомы (табл. 1). Более того, у пациентов из группы урапидила уровень исходного САД был достоверно выше, чем в группе стандартной терапии. Смертность в группе ура-

Таблица 1. Клинико-демографическая характеристика сравниваемых групп

Параметр	Группа урапидила (n=66)	Группа стандартной терапии (n=20)	Значимость (p)
Возраст, лет	60,5 (53-72)	59 (49-71)	НЗ
Мужчин, n (%)	32 (48,4)	10 (50)	НЗ
Исходное САД, мм рт.ст.	212,5 (203-224)	204 (196-216)	p=0,05
Исходное ДАД, мм рт.ст.	111 (103-120)	109 (99-116)	НЗ
ЧСС, ударов в минуту	72 (69-78)	77 (73-85)	p=0,007
Объем гематомы, мл	20 (12-47)	20 (12-43)	НЗ
Перенесших операцию, n (%)	9 (13,6)	4 (20)	НЗ
Смертность, n (%)	22 (33,3)	14 (70)	p=0,002

НЗ – не значимо

пидила составила 33%, а в группе стандартной терапии – 70%.

Оказалось, что урапидил значимо больше снижал САД к 20 мин лечения и поддерживал оптимальный уровень САД к 220 мин. Снижение САД к 20-й мин в группе стандартной терапии было так же значимо, однако целевой уровень был достигнут лишь к 220 мин (рис. 1). Подобная картина наблюдалась и с ДАД (рис. 2).

На рисунке 3 видно, что в группе урапидила отмечено значимое снижение САД уже к 20 мин от начала лечения и поддержание достигнутого уровня САД до 220-й мин лечения. Кроме того, гипотензивная терапия урапидилом ассоциировалась с лучшей выживаемостью.

Как и ожидалось, снижение АД не сопровождалось увеличением ЧСС в обеих группах. Напротив, в группе стандартной терапии ЧСС несколько снизилась.

Следующим этапом была оценка оптимального целевого уровня САД. Для этой цели мы разделили всех пациентов по медиане САД к 20-й мин на две группы: с САД ≥ 162 мм рт. ст. и с САД < 162 мм рт. ст. Оказалось, что пациенты с САД < 162 мм рт. ст. на 20-й мин лечения имели лучшую выживаемость (рис. 4).

Далее для определения целевого уровня АД пациенты были разделены на три группы по терциям по уровню САД к 20-й мин лечения. Оказалось, что достоверно лучшую выживаемость имеют пациенты, у которых на 20-й мин лечения САД было на уровне 136-147 мм рт. ст (рис. 5).

Обсуждение

В условиях высокой распространенности АГ в целом и гипертонических кризов в частности, вопрос ведения таких пациентов представляется насущным и требует более детального рассмотрения.

Голландские специалисты в 2010 г. выпустили очередную пересмотр отдельных рекомендаций, посвященных гипертоническим кризам [3].

Несмотря на то, что в них также не описаны ни целевые цифры, ни четкий алгоритм ведения пациентов, подобные рекомендации имеют ряд преимуществ. В частности, в них суммированы данные о гипотензивных препаратах, применяемых для купирования гипертонического криза в зависимости от конкретной клинической ситуации (табл. 2).

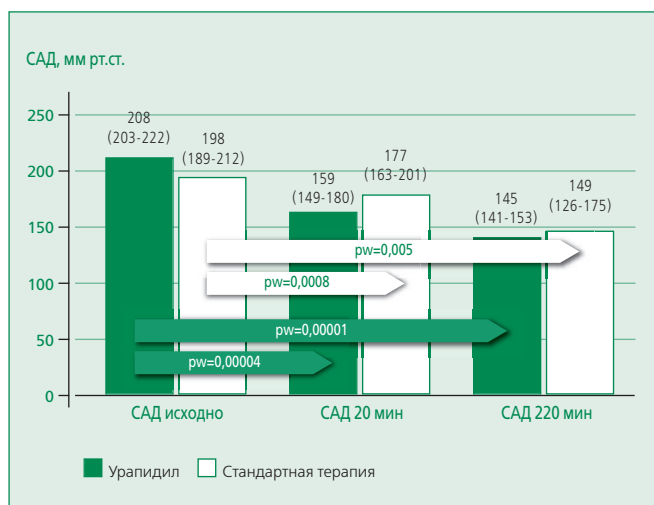


Рисунок 1. Динамика систолического АД в группах

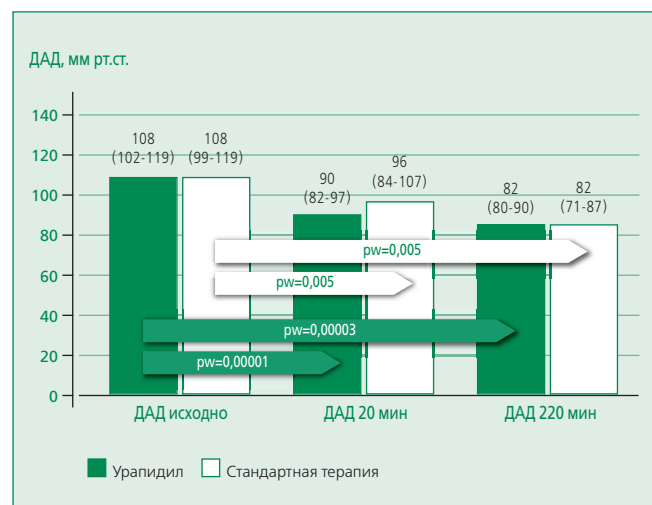


Рисунок 2. Динамика диастолического АД в группах

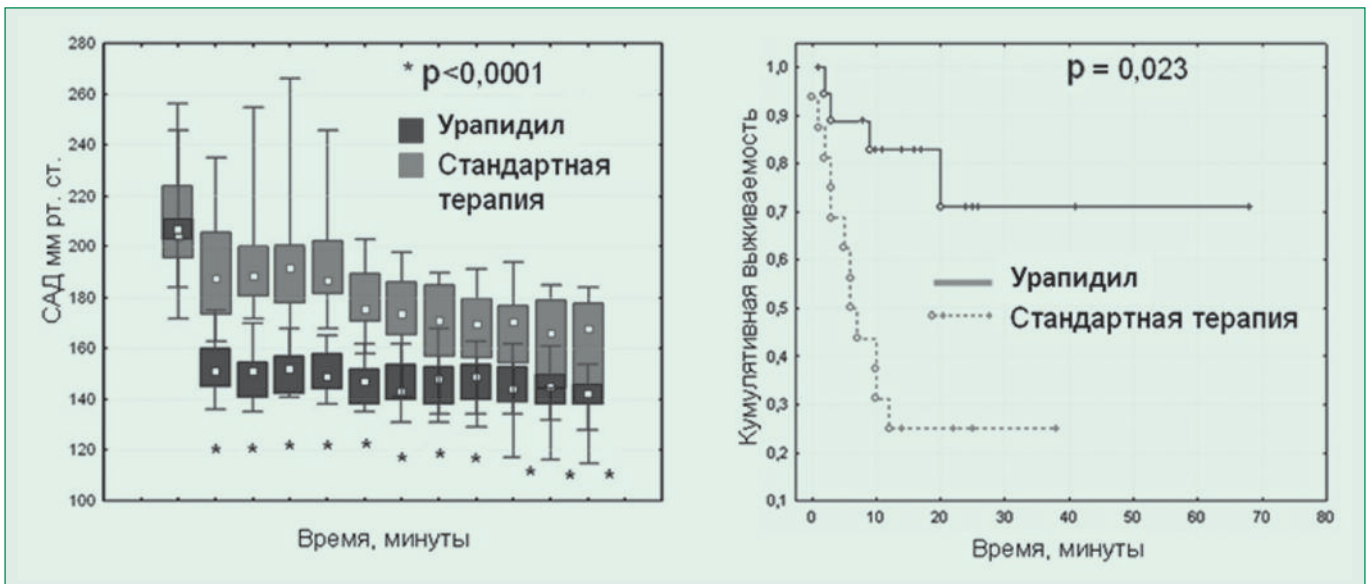


Рисунок 3. Динамика систолического АД и выживаемость в группах

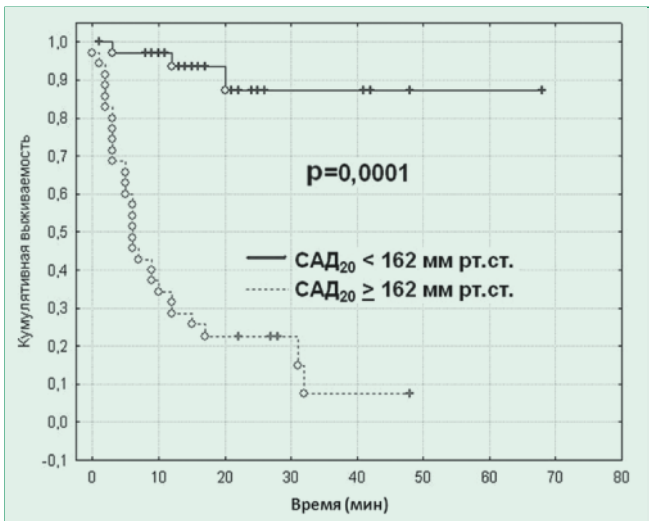


Рисунок 4. Кумулятивная выживаемость пациентов, разделенных по медиане САД к 20-й мин (кривые Каплана-Мейера; n=86)

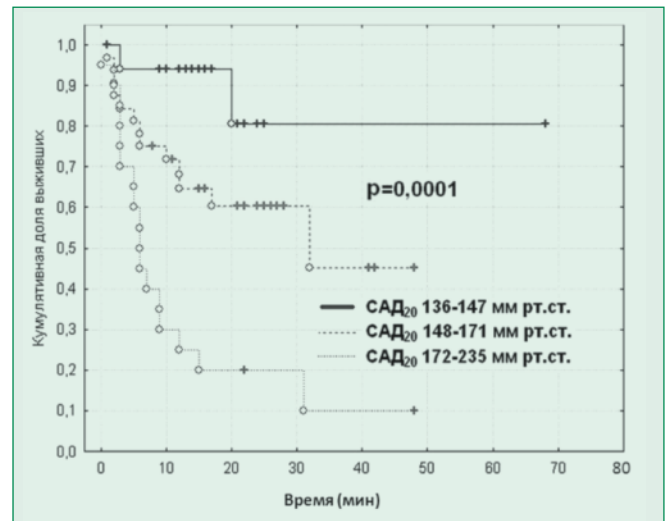


Рисунок 5. Кумулятивная выживаемость пациентов, разделенных на терции по уровню САД к 20-й мин (кривые Каплана-Мейера; n=86)

Из табл. 1 видно, что чаще других для лечения гипертонических кризов в качестве основного препарата применяют лабеталол, а в виде альтернативной терапии – нитропруссид натрия.

Эффективность лабеталола (α - и β -адреноблокатор) для лечения гипертонического криза доказана во многих клинических исследованиях [4]. Однако применение этого препарата может быть ограничено наличием у пациента нарушений проводимости, сердечной недостаточности, бронхиальной обструкции. Кроме того, в России этот препарат не используется.

Нитропруссид натрия при внутривенном введении обладает чрезвычайно быстрым действием и при титрации обеспечивает управляемый контроль АД. Эти преимущества делают его незаменимым при необходимости незамедлительного снижения АД, например, перед опе-

ративным вмешательством. Однако применение нитропруссиды может вызвать чрезмерный гипотензивный ответ, что у ряда пациентов (например, при наличии ОНМК по ишемическому типу) может привести к серьезным последствиям. Кроме того, применение нитропруссиды противопоказано пациентам с повышенным внутричерепным давлением (ВЧД), что также ограничивает его использование у пациентов с церебральной патологией [5]. Введение нитропруссиды требует тщательного мониторинга АД, что возможно только в условиях отделения интенсивной терапии. Кроме того, не следует забывать о том, что данный препарат является токсичным и способствует образованию циангеоглобина. Токсичность препарата усугубляется у больных, получающих диуретики, а также при различных хирургических вмешательствах [6].

Таблица 2. Выбор гипотензивного препарата в зависимости от особенностей течения гипертонического криза [3]

Состояние	Препарат выбора	Альтернативная терапия
Гипертонический криз, сопровождающийся ретинопатией, микроангиопатией или острой почечной недостаточностью	Лабеталол	Нитропруссид Никардипин Урапидил
Гипертоническая энцефалопатия	Лабеталол	Никардипин Нитропруссид
Расслоение аорты	Нитропруссид и эсмолол	Лабеталол
Острая левожелудочковая недостаточность	Нитропруссид с петлевым диуретиком	Урапидил с петлевым диуретиком
ОНМК по ишемическому типу и АД выше 220/120 мм рт.ст.	Лабеталол	Никардипин Нитропруссид
Ишемия миокарда / инфаркт миокарда	Нитроглицерин	Лабеталол
ОНМК по геморрагическому типу и АД выше 180 мм рт.ст.	Лабеталол	Никардипин Нитропруссид
Преэклампсия и эклампсия	Лабеталол	Никардипин
ОНМК – острое нарушение мозгового кровообращения		

В связи с определенными недостатками традиционно используемых гипотензивных препаратов постоянно продолжается поиск оптимальных лекарственных средств для купирования гипертонических кризов, которые обладали бы максимальной эффективностью и безопасностью.

Сравнительно недавно на отечественном фармакологическом рынке появился препарат урапидила – Эбрантил® (Такеда). За рубежом накоплен большой опыт применения его практически при всем спектре неотложных состояний в гипертензиологии. Из табл. 1 видно, что препарат рекомендуют применять как альтернативную терапию у пациентов с гипертоническим кризом, сопровождающимся острой левожелудочковой недостаточностью, острой почечной недостаточностью, ретинопатией и микроангиопатией.

Урапидила гидрохлорид является блокатором постсинаптических α_1 -адренорецепторов. Кроме того, он вызывает слабую блокаду β -адренорецепторов. Урапидил также обладает центральным гипотензивным эффектом за счет стимуляции серотониновых 1A-рецепторов сосудодвигательного центра, расположенного в продолговатом мозге. Все три механизма действия синергически вызывают вазодилатацию, снижают общее периферическое сосудистое сопротивление, что приводит к снижению АД без развития рефлекторной тахикардии. В отличие от антагонистов α_2 -адренорецепторов понтомедуллярной области центральной нервной системы (метилдопы, клонидина), урапидил не влияет на центрально расположенные α_2 -адренорецепторы. Блокада этих рецепторов активирует периферическую симпатическую нервную систему и вследствие этого увеличивает частоту сердечных со-

кращений. Урапидил является единственным α -блокатором, у которого не описываются существенные нежелательные явления [2,3].

Помимо гипотензивного эффекта урапидила активно изучаются другие возможности его применения, в частности, его влияние на коронарный кровоток. Так, в работе Yao D. и соавт. оценивалось влияние урапидила на перфузию миокарда у пациентов с острым коронарным синдромом (ОКС) с подъемом сегмента ST (n=54), которым проводилась чрескожная коронарная реваскуляризация (ЧКВ) [7]. Пациентов рандомизировали в группу интракоронарного введения 12,5 мг урапидила (n=27) и контрольную группу. Группы были сопоставимы по демографическим характеристикам, объему и особенностям поражения коронарного русла и сопутствующему лечению.

Показано, что время распространения контраста в группе урапидила после баллонной дилатации было достоверно ниже, чем в контрольной группе. В группе урапидила было отмечено восстановление сегмента ST у 93% пациентов, в то время как в контрольной группе – только у 70% (p=0,04). Фракция выброса левого желудочка, измеренная с помощью эхокардиографии, через 30 дней после проведения реваскуляризации была значимо выше в группе урапидила по сравнению с контрольной группой (p=0,04). Таким образом, было показано, что интракоронарное введение урапидила улучшает коронарный кровоток, перфузию миокарда и функцию левого желудочка после ЧКВ у пациентов с ОКС с подъемом сегмента ST [7].

Для лечения гипертонических кризов, осложненных развитием ОНМК, особенно важно отсутствие влияния препарата на ВЧД. При наличии повышенного ВЧД, кро-

ме риска вклинения ствола мозга, есть и еще одна опасность: чем выше ВЧД, тем ниже перфузионное давление в сосудах головного мозга. В связи с этим особенно важным является отсутствие риска повышения ВЧД при применении урапидила [8]. Кроме того, урапидил оказывает минимальное воздействие на мозговой кровоток, способствуя нормальной перфузии даже в условиях ишемии мозга, что особенно важно у пациентов с гипертоническим кризом и с наличием атеросклероза церебральных сосудов или ОНМК по ишемическому типу [9].

Заключение

В ходе проведенного исследования было показано, что урапидил (Эбрантил®, Такеда) – эффективный гипотензивный препарат у такого тяжелого континген-

та больных, как пациенты с гипертоническим кризом, осложненным геморрагическим инсультом. Пациенты из группы урапидила достигли целевого уровня АД уже к 20-й мин от начала лечения, что сопровождалось лучшей выживаемостью. Кроме того, урапидил не вызывал увеличения ЧСС, что выгодно отличает его от других препаратов из группы α -адреноблокаторов.

Также нами были определены целевые цифры САД (136-147 мм рт.ст.), которые ассоциировались с лучшей выживаемостью. Этот уровень САД должен быть достигнут уже к 20-й мин от начала лечения.

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

Литература

1. The Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC). 2013 ESH/ESC Guidelines for the management of arterial hypertension. J Hypertens 2013; 31:1281-1357
2. Diagnosis and treatment of hypertension. Russian recommendations (fourth revision). Systemic hypertension 2010 (3): 5-26. Russian (Диагностика и лечение артериальной гипертензии. Российские рекомендации (четвертый пересмотр). Системные гипертензии 2010; (3): 5-26).
3. Van den Born BJ, Beutler JJ, Gaillard CA et al. Dutch guideline for the management of hypertensive crisis – 2010 revision. Neth J Med 2011;69(5):248-55.
4. Sarafidis PA, Georgianos PI, Malindretos P, Liakopoulos V. Pharmacological management of hypertensive emergencies and urgencies: focus on newer agents. Expert Opin Investig Drugs 2012;21(8):1089-106
5. Owens WB. Blood pressure control in acute cerebrovascular disease. J Clin Hypertens (Greenwich) 2011;13(3):205-11.
6. Friedrich J, Butterworth JJ. Sodium nitroprusside: twenty years and counting. Anesth Analg 1995; 81:152-162.
7. Yao D, Jia S, Wang L et al. Therapeutic effect of urapidil on myocardial perfusion in patients with ST-elevation acute coronary syndrome. European Journal of Internal Medicine 2009; 20: 152-157.
8. Anger C, van Aken H, Feldhaus P et al. Permeation of the blood-brain barrier by urapidil and its influence on intracranial pressure in man in the presence of compromised intracranial dynamics. J Hypertens Suppl 1988;6(2):S63-4.
9. Bugnicourt JM, Duru C, Picard C, Godefroy O. Decrease in blood pressure after intravenous administration of urapidil during recombinant tissue plasminogen activator thrombolysis for acute ischemic stroke. Clin Ther. 2008;30(9):1675-80.

Поступила: 14.08.2013

Принята в печать: 15.08.2013

ВЛИЯНИЕ СИМВАСТАТИНА НА ПРОГНОЗ И ДИНАМИКУ КЛИНИЧЕСКОГО СТАТУСА У ПАЦИЕНТОВ С ИШЕМИЧЕСКИМ ИНСУЛЬТОМ ПРИ НАЗНАЧЕНИИ ПРЕПАРАТА В ОСТРОМ ПЕРИОДЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ. РЕЗУЛЬТАТЫ 12-МЕСЯЧНОГО ОТКРЫТОГО СРАВНИТЕЛЬНОГО РАНДОМИЗИРОВАННОГО ИССЛЕДОВАНИЯ

В.В. Якусевич^{1*}, А.Ю. Малыгин², А.В. Кабанов¹

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

² МУЗ ГKB №8. 150000, Ярославль, Суздальское шоссе, 39

Цель. Оценить в открытом 12-месячном проспективном рандомизированном наблюдении смертность, частоту повторных кардиоваскулярных событий, динамику неврологического дефицита, эндотелиальной дисфункции и функционального состояния почек у пациентов с впервые возникшим ишемическим инсультом полушарной локализации после назначения симвастатино 40 мг/сут в остром периоде болезни.

Материал и методы. Включено 210 пациентов старше 18 лет (95 мужчин и 115 женщин) в остром периоде ишемического инсульта. Пациенты были рандомизированы в две группы. В группе 1 (n=105) проводили стандартное лечение ишемического инсульта. В группе 2 (n=105) в дополнение к стандартной терапии инсульта был назначен симвастатин 40 мг/сут. Период наблюдения составил 12 мес. Проводили мониторинг показателей липидного спектра, числа циркулирующих в крови клеток десквамированного эпителия, скорости клубочковой фильтрации (СКФ) по MDRD, а также неврологического статуса пациентов (Скандинавская шкала, MMSE, NIHSS).

Результаты. Смертность за период наблюдения в группах 1 и 2 составила 18,1% и 15,2%, соответственно. Комбинированная конечная точка была достигнута в 60,9% и 46,6% случаях, соответственно (p=0,037). В группе 1 показатели липидного спектра существенно не менялись, а в группе 2 отмечено значимое снижение их уровней. Положительная динамика неврологического статуса отмечалась в обеих группах наблюдения, однако, наиболее выраженные позитивные изменения были отмечены в группе 2. Снижение десквамированных эндотелиоцитов в группе 2 составило 45,7%, а в группе 1 — 13,3% (p=0,00001). В группе 2 выявлено значимое повышение СКФ.

Заключение. Длительная терапия симвастатином в комплексе с нейропротекторной и антигипертензивной терапией у пациентов с острым ишемическим инсультом приводит к уменьшению количества клинически значимых событий, улучшению функции эндотелия, неврологического статуса и прогноза.

Ключевые слова: ишемический инсульт, симвастатин, прогноз, неврологический статус, эндотелиальная дисфункция.

Рациональная фармакотерапия в кардиологии 2013;9(4):379–385

Effect of simvastatin on the prognosis and the changes of the clinical status in patients with acute ischemic stroke. The results of the 12 month randomized, open comparative study

V.V. Yakusevich^{1*}, A.Yu. Malygin², A.V. Kabanov¹

¹Yaroslavl State Medical Academy. Revolyutsionnaya ul. 5, Yaroslavl, 150000 Russia

²City Clinical Hospital № 8. Suzdalskoye shosse 39, Yaroslavl, 150000 Russia

Aim. To evaluate in open 12 month prospective, randomized study the mortality and recurrent cardiovascular events rate, dynamics of neurological deficit, endothelial dysfunction and renal function in patients with the first ischemic stroke of hemispheric localization after prescription of simvastatin 40 mg daily in the acute stage of the disease.

Material and methods. Patients (n=210) above 18 years of age (95 men and 115 women) with acute ischemic stroke were included into the study. Patients were randomized into two groups. Patients of the group 1 (n=105) received standard treatment for ischemic stroke. Patients of the group 2 (n=105) received simvastatin 40 mg/day additionally to standard therapy of stroke. Follow-up duration was 12 months. The lipid profile, a number of desquamated epithelial cells circulating in the blood, glomerular filtration rate (GFR) according to MDRD, as well as neurological patient status (Scandinavian Scale, MMSE, NIHSS) were monitored.

Results. During the follow-up period mortality was 18.1% and 15.2% in group 1 and 2, respectively. Composite end point was achieved in 60.9% and 46.6% of patients, respectively (p=0.037). Lipid profile did not change significantly in group 1 while patients in group 2 showed a significant decrease in lipid levels. The positive dynamics of neurological status was observed in both groups, however, the most significant - in group 2. Reduction in a number of endothelial desquamated cells was 45.7% in group 2 and 13.3% in group 1 (p=0.00001). GFR increased significantly in patients of group 2.

Conclusion. The long-term treatment with simvastatin in combination with neuroprotective and antihypertensive therapy in patients with acute ischemic stroke leads to decrease in the incidence rate of clinically relevant events, improvement of endothelial function, neurological status and prognosis.

Key words: ischemic stroke, simvastatin, forecast, neurological status, endothelial dysfunction.

Ration Pharmacother Cardiol 2013;9(4):379–385

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

Острые нарушения мозгового кровообращения (ОНМК) являются важнейшей медико-социальной

проблемой [1–6]. На долю ишемического инсульта (ИИ) приходится 70–85% всех случаев ОНМК. ИИ является серьезной угрозой для жизни и требует огромных организационных усилий и финансовых затрат на лечение и реабилитацию пациентов [7,8].

Важнейшим достижением, определившим современное состояние ангионеврологии и подходы к профилактике цереброваскулярных заболеваний, стала концепция гетерогенности инсульта [9]. В эксперимен-

Сведения об авторах:

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

Малыгин Александр Юрьевич — к.м.н., зав. отделением реанимации ГKB №8 г. Ярославля

Кабанов Андрей Викторович — к.м.н., ассистент кафедры клинической фармакологии ЯГМА

тальных и клинических работах демонстрируется роль эндотелиальной дисфункции (ЭД) в возникновении и прогрессировании ряда заболеваний сердечно-сосудистой системы [10–13]. Несмотря на активное изучение роли ЭД в патогенезе различных заболеваний, анализ публикаций последних лет свидетельствует о недостатке и противоречивости некоторых данных о роли механизмов локальной регуляции тонуса сосудов микроциркуляторного русла. Одним из маркеров повреждения эндотелия является степень его десквамации, которая может быть оценена по количеству циркулирующих (десквамированных) эндотелиоцитов в крови [14]. Кроме того, в качестве маркера неблагоприятного прогноза распространенных в популяции заболеваний, и, в частности ИИ, рассматривается снижение скорости клубочковой фильтрации (СКФ) [15,16].

Одним из наиболее эффективных способов повлиять на дисфункцию эндотелия у пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями является применение статинов. Согласно последним представлениям, статины должны быть назначены как можно в более ранние сроки в максимальных дозах после ишемического инсульта вне зависимости от подтипа инсульта и уровня холестерина, поскольку их плеiotропные эффекты, которые в первую очередь уменьшают зону поражения, несоразмерно более выражены и проявляются раньше, чем липидснижающее действие [17–19]. Тем не менее, до настоящего времени нет однозначного обоснования и подтверждения необходимости назначения статинов в ранние сроки ИИ как с точки зрения снижения смертности, так и с точки зрения улучшения неврологических исходов, функции эндотелия и прогноза [19,20].

В связи с этим интерес представляет оценка особенностей влияния симвастатина на проявления эндотелиальной дисфункции вне зависимости от первоначальных параметров липидограммы с целью повышения эффективности терапии ишемического инсульта.

Цель исследования

Оценить в открытом 12-мес проспективном рандомизированном наблюдении смертность, частоту повторных кардиоваскулярных событий, динамику неврологического дефицита, эндотелиальной дисфункции и функционального состояния почек у пациентов с впервые возникшим ишемическим инсультом полушарной локализации при назначении симвастатина в дозе 40 мг/сут в остром периоде болезни.

Материал и методы

Протокол исследования был одобрен Этическим комитетом Ярославской государственной медицинской академии. Все испытуемые подписывали форму информированного согласия до момента включения в исследование. Набор пациентов и выполнение диагно-

стических и лечебных процедур проводились на базе ГКБ № 8 г. Ярославля в период с 2008 по 2010 гг. В исследование было включено 210 пациентов старше 18 лет (95 мужчин и 115 женщин) в острейшем периоде ишемического инсульта (1–5 суток по Е.И.Гусеву с соавт. [21]). Диагноз ишемического инсульта устанавливался в том случае, если у больного имело место острое (минуты или часы) развитие очагового дефекта неврологических функций цереброваскулярного происхождения полушарной локализации длительностью не менее 24 час. Характер инсульта уточнялся с помощью компьютерной томографии (КТ) головного мозга или магнитно-резонансной томографии (МРТ) головного мозга. Верификация диагноза «ишемический инсульт» проводилось в первые 72 часа заболевания. Уровень сознания пациентов на момент включения был от ясного до умеренного оглушения (13–15 баллов по шкале ком Глазго).

В исследование не включались пациенты старше 80 лет, с инсультом в базилярной системе и повторным ИИ любой локализации, геморрагическим инсультом, уровнем сознания менее 13 баллов по шкале Глазго, а также больные, имеющие прогностически неблагоприятные сопутствующие заболевания (декомпенсированную печеночную и почечную недостаточность, декомпенсации сахарного диабета, ХСН IIa стадии/3 ФК и выше, острая сердечная недостаточность II–IV функционального класса по Killip, острыми экзогенными интоксикациями) на момент поступления в стационар ввиду сложности оценки влияния терапии на исход заболевания. Пациенты, включенные в исследование и подписавшие информированное согласие, были рандомизированы методом конвертов в две группы наблюдения. В группу 1 (n=105; 47 мужчин, 58 женщин) вошли пациенты, получавшие стандартное лечение ишемического инсульта. Группу 2 (n=105; 48 мужчин, 57 женщин) составили пациенты, у которых в дополнение к стандартной терапии инсульта было назначено 40 мг симвастатина (Зокор-форте, MSD, Швейцария). Препарат применялся в вечерние часы один раз в сут. Все больные получали максимально унифицированную базисную терапию ишемического инсульта в соответствии с рекомендациями Европейской Инициативной Группы по проблеме Инсульта (EUSI, 2003), Европейской инсультной организации (ESO, 2008), протоколом, стандартами Росздрава, направленными на нормализацию гомеостаза, центральной и церебральной гемодинамики (на 2008–2010 гг.). Стандартная терапия для обеих групп включала антиагреганты (аспирин), нейротрофические препараты и нейромодуляторы, коррекцию АГ, фибрилляции предсердий и ХСН. Период наблюдения составил 12 мес, во время которых все больные подвергались клинико-неврологическому обследованию по общепринятой схеме на момент пер-

вичного осмотра в первые трое суток (визит включения), на 21, 90, 180 и 360 день исследования. Осуществляли сбор анамнеза, клиническое исследование неврологического и соматического статуса. Производился контроль жизненно важных функций (АД, ЧСС, частота дыхания, SpO_2), электрокардиография (ЭКГ).

Отслеживалась динамика стандартных лабораторных показателей на момент включения, 7, 21, 90, 180, 360 сут, а также осуществлялся мониторинг уровней общего холестерина (ОХ), холестерина липопротеидов низкой плотности (ХС ЛПНП) и триглицеридов (ТГ) на момент начала исследования и далее на 90, 180, 360 дни наблюдения.

Всем пациентам в первые трое суток, на 21, 60, 90, 180 и 360 дни исследования проводился подсчет клеток десквамированного эндотелия в плазме по методике Hladovec J. [14] в модификации Н.Н. Петрищева и Л.П. Папаян. Забор крови производили из вены в количестве 5 мл. Кровь центрифугировали и выделяли эндотелиоциты по Hladovec J. [14]. Подсчет количества клеток эндотелия осуществляется в двух сетках камеры Горяева. Для оценки функции почек определяли СКФ с использованием формулы MDRD (Modification of Diet in Renal Disease Study). Неврологический статус пациентов оценивался по шкалам: Mini-Mental State Examination (MMSE), National Institutes of Health Stroke Scale (NIHSS), Скандинавской. Проводили изучение качества жизни с использованием визуально-аналоговой 100 мм шкалы.

Статистическая обработка полученных результатов. Данные были классифицированы по типу наблюдаемых признаков, проверены на предмет характера распределения (с помощью критерия Шапиро-Уилка) и соответствующим образом описаны. Точность количественных данных определялась точностью измерений того метода или прибора, с которого сняты показания. Затем было произведено сравнение иссле-

дуемых групп. Статистическая обработка проводилась с использованием стандартных методов вариационной статистики. Распределение вариантов изучаемых параметров было нормальным, что позволило применить параметрические критерии для статистического анализа. Количественные характеристики исследуемых признаков, подчиняющиеся закону нормального распределения, представлялись в виде ($M \pm \sigma$), где M — среднее арифметическое значение, σ — стандартные отклонения этих величин. Для сравнения величин применяли t -тест Стьюдента, Хи-квадрат для анализа таблиц сопряженности, коэффициент линейной корреляции Пирсона (r). При характере распределения результатов, отличном от нормального, анализ проводился с помощью методов непараметрической статистики. Для сравнения величин применяли критерий Вилкоксона (при оценке отличий между количественными данными оценивали внутри групп), тест Манна-Уитни (при оценке отличий между группами).

Значимыми считались различия, если полученное значение p для данного критерия (теста) было ниже критического уровня значимости $\alpha=0,05$. Статистическую обработку проводили при помощи статистического пакета Statistica® (StatSoft Inc., США) версия 7.0.

Результаты

Пациенты в обеих группах по частоте назначения сопутствующей терапии и сопутствующим заболеваниям были сопоставимы. Средний возраст пациентов группы 1 составил $65,8 \pm 8,9$ лет, а группы 2 — $65,3 \pm 7,3$ лет.

К 90 дню наблюдения умерли 6 (5,7%) пациентов в группе 1 и 3 пациента (2,9%) в группе 2. К 180 дню умерли 11 (10,5%) и 8 пациентов (7,6%) ($p>0,05$), а к 360 — 19 (18,1%) и 16 (15,2%) пациентов, соответственно. Повторные сердечно-сосудистые события в течение года наблюдались в первой группе у 21,9% ($n=23$), во 2 группе у 16,19% ($n=17$) пациентов ($p>0,05$). Кроме того, в 1 группе было госпитализировано по различным причинам 22 (21%) пациента, а во 2 группе — 16 (15,2%) пациентов. Комбинированная конечная точка (смерть+повторные ССЗ+повторные госпитализации) была достигнута в 64 (60,9%) случаях в 1 группе и в 49 (46,6%) во 2 группе ($p=0,037$; рис. 1).

На протяжении исследования в группе 1 показатели липидного спектра существенно не менялись, а в группе 2 отмечено достоверное снижение уровней ОХ, ТГ и ХС ЛПНП уже на 90 сут наблюдения с последующим достижением целевых значений (табл. 1).

Неврологический статус пациентов, оцениваемый с помощью шкал Скандинавской, MMSE и NIHSS исходно не имел значимых различий между группами. На протяжении всего периода наблюдения положительная динамика отмечалась в обеих группах наблюдения, од-

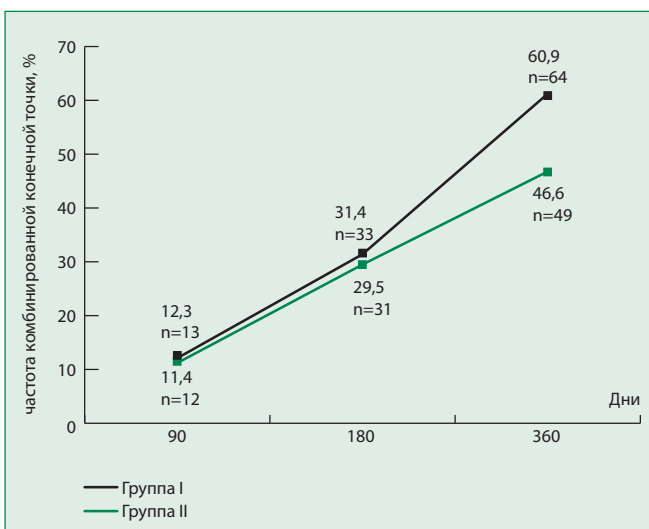


Рисунок 1. Частота комбинированной конечной точки

Таблица 1. Динамика показателей липидного спектра за время исследования

Параметр	Группа 1				Группа 2			
	Исходно (n=105)	90 сут (n=99)	180 сут (n=94)	360 сут (n=86)	Исходно (n=105)	90 сут (n=102)	180 сут (n=97)	360 сут (n=89)
ОХ, ммоль/л	5,16±1,6	5±1,08	5,06±0,7	5,07±0,7	5,46±1,3	5,22±1*	4,91±1,2**	4,72±0,7**††
ХС ЛПНП, ммоль/л	2,21±0,9	2,17±0,5	2,25±0,4	2,12±0,4	2,21±0,6	2,04±0,4*	1,94±0,7**††	1,83±0,8**††
ТГ, ммоль/л	1,09±0,2	0,96±0,3	0,94±0,3	1,02±0,3	1,15±0,4	1,07±0,3	0,99±0,4**	0,96±0,4**

*p<0,05, **p<0,001 по сравнению с исходными значениями; ††p<0,01 по сравнению с аналогичными показателями противоположной группы

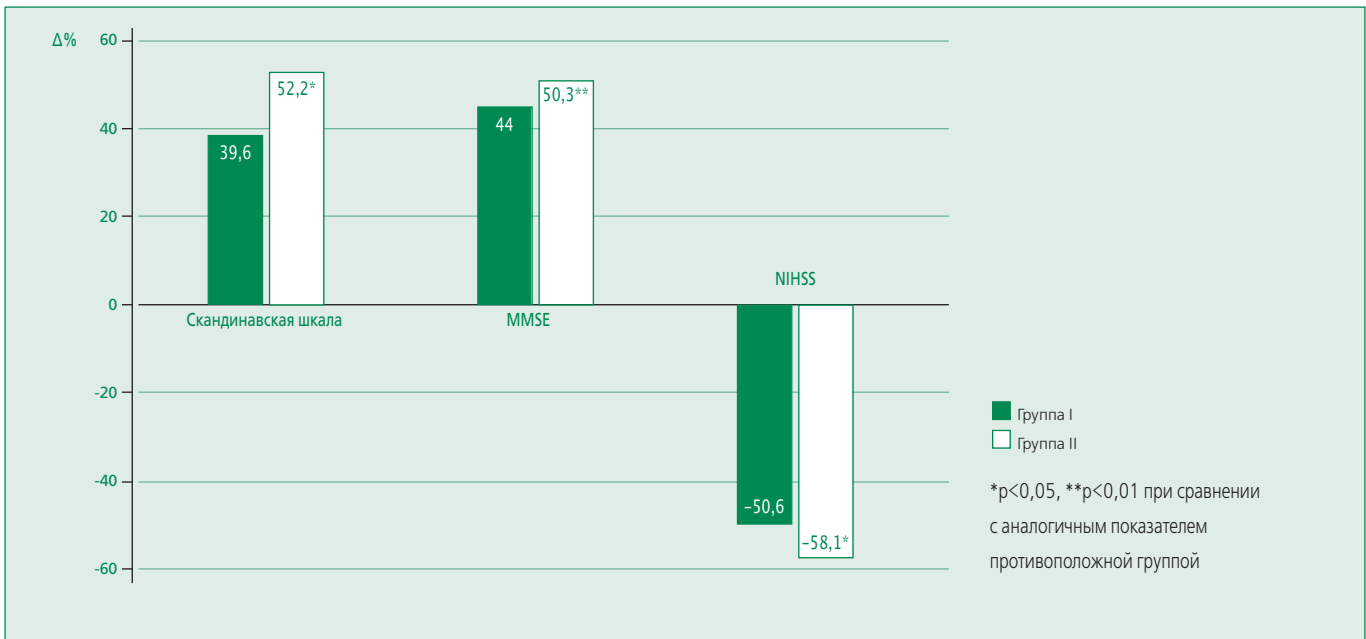


Рисунок 2. Динамика показателей неврологического статуса на 360 день исследования (% от исходных значений)

нако, наиболее выраженные позитивные изменения были зарегистрированы в группе 2 (рис. 2).

У пациентов в остром периоде полушарного ишемического инсульта имело место нарушение функционального состояния эндотелия, проявляющееся повышением количества циркулирующих эндотелиоцитов в плазме крови. Так, при включении в исследование количество десквамированных клеток эндотелия составляло $17,51 \pm 5,8$ в группе 1 и $17,67 \pm 6,5$ в группе 2 ($p=0,8$). Финальное снижение эндотелиоцитов в поле зрения в группе больных, лечившихся симвастатином, составило 45,7%, в то время как на фоне стандартной терапии — 13,3% ($p=0,00001$; рис. 3).

У пациентов группы 1 и 2 исходно было выявлено некоторое снижение СКФ, рассчитанной по формуле MDRD ($76,2 \pm 21,8$ и $75,8 \pm 19,1$ мл/мин/1,73 м², соответственно; $p=0,8$). К 90 сут наблюдения в группе 1 регистрировалось незначительное увеличение СКФ с дальнейшим статистически недостоверным ростом по отношению к исходному уровню. В группе 2 значимое повышение СКФ отмечалось на протяжении всего периода наблюдения (рис. 3).

Проведение корреляционного анализа продемонстрировало наличие определенных связей между некоторыми показателями. Так, исходно (до начала терапии) имелись слабые, но достоверные положительные корреляции между количеством десквамированных клеток эндотелия и уровнем общего холестерина в обеих группах наблюдения: $r=0,31$ ($p=0,001$), $r=0,24$ ($p=0,02$), соответственно; а также положительные корреляции умеренной выраженности между количеством десквамированных эндотелиоцитов и ХС ЛПНП исходно в 1-й группе: $r=0,22$ ($p=0,03$), во 2-й группе: $r=0,29$ ($p=0,04$). Отрицательные взаимосвязи выявлены между количеством десквамированных клеток эндотелия и СКФ исходно в 1-й группе: $r=-0,27$ ($p=0,007$), во 2-й группе: $r=-0,22$ ($p=0,03$).

На фоне терапии симвастатином, независимо от степени исходного повышения уровня ОХ в плазме крови, происходит сопоставимое (к 360 дню наблюдения) снижение числа десквамированных эндотелиоцитов: на 48,4% у пациентов с ОХ > 6 ммоль/л, и на 49,2% — у лиц с ОХ < 4 ммоль/л ($p>0,05$). Вне зависимости от степени исходного увеличения числа циркулирующих

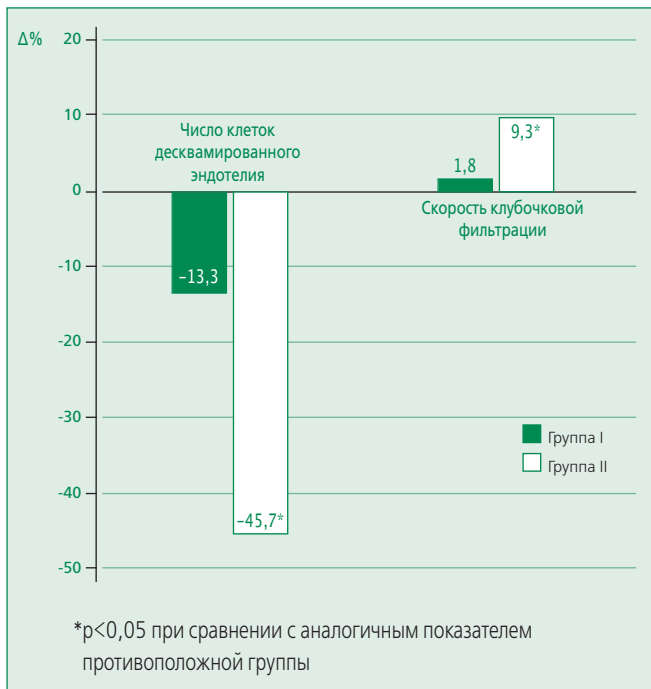


Рисунок 3. Динамика числа клеток десквамированного эндотелия и СКФ в конце исследования

клеток десквамированного эндотелия в остром периоде ИИ длительная терапия симвастатином (как минимум на протяжении 12 мес) приводит к сопоставимой положительной динамике в виде регресса проявлений ЭД. Число десквамированных эндотелиоцитов к концу периода наблюдения у пациентов, получавших статины, с исходным числом клеток >10/мкл снизилось на -43,1%, а с исходным числом клеток <10/мкл – на -38,1% ($p>0,05$). В остром периоде ИИ наиболее выраженное увеличение количества десквамированных эндотелиоцитов имеет место у пациентов с исходным уровнем диастолического АД более 90 мм рт.ст. Снижение проявлений ЭД наблюдалось вне зависимости от исходного АД, однако, более существенная положительная динамика отмечена у лиц с исходным диастолическим АД >90 мм рт.ст. (Δ -54,2%).

Обсуждение

Итак, полученные в ходе проведенного анализа данные указывают на наличие ассоциаций между проявлениями дисфункции эндотелия, дислипидемией и нарушением функционального состояния почек при ИИ, что подтверждает известную концепцию кардиоваскулярно-ренального континуума [22]. Следовательно, применение препаратов, уменьшающих проявления ЭД, в частности статинов, может привести к уменьшению частоты кардиоваскулярных событий, почечной недостаточности и улучшить прогноз пациентов, перенесших ИИ.

Эндотелиальная дисфункция — это предиктор атеросклероза и его ранний маркер, что обусловлено по-

вышенной проницаемостью эндотелия, агрегацией тромбоцитов и адгезией лейкоцитов к сосудистой стенке, а также выработкой цитокинов. ЭД является одним из ключевых звеньев сердечно-сосудистого континуума. Имеются веские доказательства участия эндотелиальной дисфункции в генезе артериальной гипертензии (АГ), атеросклероза, ишемической болезни сердца (ИБС), возникновении коронарного тромбоза, ремоделировании левого желудочка и хронической сердечной недостаточности (ХСН) [23,24].

Нарушения функции почек являются важным фактором риска развития сердечно-сосудистых осложнений. Как показали последние исследования, снижение функции почек является независимым предиктором повторных ИИ и коррелирует со степенью снижения. Даже у пациентов с незначительным снижением функции (СКФ 60–90 мл/мин) риск инсульта был на 60% больше, чем у больных с более высокой СКФ [25].

Доказано, что гиперхолестеринемия может приводить к «взрывному» процессу свертывания [26]. Это мотивирует целесообразность использования липидснижающих препаратов для вторичной профилактики инсульта, в том числе, статинов. Эффективность статинов связывают как с гиполипидемическим действием, так и со способностью этих лекарственных средств стабилизировать атеросклеротические бляшки в стенке сосудов [27–29]. Антиатеросклеротическое действие и многообразные плеiotропные эффекты делают статины особенно ценными ввиду простоты их применения, достаточной безопасности и доказанной эффективности. В рандомизированных контролируемых исследованиях и крупных мета-анализах было убедительно показано, что назначение статинов в качестве вторичной профилактики может значительно улучшить прогноз жизни больного с высоким кардиоваскулярным риском в большинстве клинических ситуаций (при остром коронарном синдроме, стенокардии, периферическом атеросклерозе, сахарном диабете, после ОНМК). Об этом свидетельствует также и значительный накопленный опыт длительного и широкого применения препаратов этого класса в практической медицине. Предпосылкой успешной стратегии является не только раннее и последовательное лечение пациентов групп высокого риска, но также и своевременная и целенаправленная терапия статинами лиц, у которых обнаружено соответствующее сочетание основных факторов риска [30]. Доказано, что статины обладают способностью восстанавливать функцию эндотелия и тем самым способствовать нормальному вазомоторному ответу коронарных и периферических артерий. Статины улучшают функцию эндотелия при сахарном диабете [31,32] за счет снижения липотоксичности [33]. Следует подчеркнуть, что это свойство статинов проявляется уже при малых дозах и для этого не требуется продолжи-

тельных сроков лечения [34]. Статины продемонстрировали также положительное влияние на артерии головного мозга за счет защиты и восстановления $K^{+}Ca^{2+}$ -насоса после эндотелий-зависимой гиперполяризации. Последняя вызывается стимуляцией тромбоксановых рецепторов, что часто наблюдается при эндотелиальной дисфункции [35].

Таким образом, решающее значение в снижении смертности и инвалидизации после перенесенного инсульта принадлежит первичной и вторичной профилактике. Она заключается в превентивном лечении бессимптомных больных с факторами риска развития инсульта и активным снижением риска повторного инсульта после уже перенесенного [36–38].

Заключение

Длительная терапия симвастатином (минимум 12 мес) в комплексе с сопутствующей нейропротекторной и антигипертензивной терапией у пациентов с перенесенным ИИ приводит к уменьшению количества клинически значимых событий (инсультов, ИМ, ТЭЛА, госпитализаций по любой причине). В остром периоде полушарного ишемического инсульта у пациентов имеет место нарушение функционального состояния эндотелия, проявляющееся повышением

количества циркулирующих эндотелиоцитов в плазме крови. Раннее назначение симвастатина (40 мг/сут) больным в острой фазе ИИ наряду с сопутствующей нейропротекторной и антигипертензивной терапией способно привести к выраженным позитивным сдвигам. Так, в нашем исследовании отмечены нормализация липидного спектра, улучшение неврологического статуса пациентов, а также увеличение случаев положительной самооценки состояния здоровья у пациентов, принимавших симвастатин. Активная гиполипидемическая терапия сопровождается регрессом проявлений эндотелиальной дисфункции в виде значительного уменьшения количества циркулирующих в крови клеток десквамированного эндотелия.

У пациентов, перенесших ИИ, выявлено увеличение числа циркулирующих в крови десквамированных эндотелиоцитов [12,39]. Эти данные позволяют рассматривать увеличение числа циркулирующих эндотелиальных клеток как показатель степени повреждения сосудистой стенки [40].

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

Литература

1. Drapkina OM Brain stroke: a view of the therapeutic window. Consilium Medicum 2011; 13 (10): 119–22. Russian (Драпкина О.М. Мозговой инсульт: взгляд из терапевтического окна. Consilium Medicum 2011; 13(10): 119–22)
2. Kotova O.V. Prevention of stroke: undocumented features. Russian Journal of Medicine 2012; (10): 514. Russian (Котова О.В. Профилактика инсультов: неучтенные возможности. Русский Медицинский Журнал 2012; (10): 514)
3. Suslina ZA. Vascular disease of the brain in Russia: Reality and perspectives on the problem. Materials XIII International Conference "Current trends in neurology", 27–29 April 2011, Sudak (Ukraine). Sudak, 2011. Russian (Суслина З.А. Сосудистые заболевания головного мозга в России: реальность и перспективы решения проблемы. Материалы XIII Международной конференции «Актуальные направления в неврологии», 27–29 апреля 2011, Судак (Украина). Судак; 2011).
4. Fonyakin AV Geraskina LA Current strategies of secondary prevention of ischemic stroke. Consilium Medicum 2011; (2): 17–22. Russian (Фонякин А.В., Гераскина Л.А. Современные стратегии вторичной профилактики ишемического инсульта. Consilium Medicum 2011; (2): 17–22)
5. Isaykin AI Pathogenic aspects of treatment of ischemic stroke. Difficult Patient 2010; (4): 21–25. Russian (Исайкин А.И. Патогенетические аспекты терапии ишемического инсульта. Трудный Пациент 2010; (4): 21–25)
6. Starodubtseva OS, Begichev SV. Experience in implementation of monitoring of stroke in the metropolis. Modern Problems of Education and Science 2012; (4): <http://www.science-education.ru/104-6867>. Access Date 23.06.2013. Russian (Стародубцева О.С., Бегичев С.В. Опыт внедрения мониторинга за инсультом в мегаполисе. Современные Проблемы Науки и Образования 2012; (4): <http://www.science-education.ru/104-6867>. Дата обращения 23.06.2013)
7. Denisova EV. Current epidemiology of cerebrovascular diseases in the world (review). Bulletin of Public Health and Health Care of the Far East of Russia 2011 (3): 1–5. Russian (Денисова Е.В. Актуальные вопросы эпидемиологии сосудистых заболеваний головного мозга в мире (обзор литературы). Вестник Общественного Здоровья и Здравоохранения Дальнего Востока России 2011; (3): 1–5)
8. Demaerschalk BM, Hwang HM, Leung G. US cost burden of ischemic stroke: a systematic literature review. Am J Manag Care 2010; 16(7): 525–33
9. Suslin ZA, Tanashyan MM, Ionova VG. Ischemic stroke: the blood vessel wall, antithrombotic therapy. Moscow: Medical books; 2005. Russian (Суслина З.А., Танащян М.М., Ионова В.Г. Ишемический инсульт: кровь, сосудистая стенка, анти тромботическая терапия. М.: Медицинская Книга; 2005).
10. Voloshin PV, Malakhov VA, AN Zavgorodnyaya Endothelial dysfunction in cerebrovascular disease. Kharkov: KhMAPE, 2006. Russian (Волошин П.В., Малахов В.А., Загородная А.Н. Эндотелиальная дисфункция при цереброваскулярной патологии. Харьков: ХМАПО; 2006).
11. Golovchenko YI, Treschinskaya MA. Pathogenetic features of local regulation of cerebral circulation in endothelial dysfunction. Materials XIII International Conference "Current trends in neurology", 27–29 April 2011, Sudak (Ukraine). Sudak, 2011. Russian (Головченко Ю.И., Трещинская М.А. Патогенетические особенности локальной регуляции мозгового кровообращения при эндотелиальной дисфункции. Материалы XIII Международной конференции «Актуальные направления в неврологии», 27–29 апреля 2011, Судак (Украина). Судак; 2011).
12. Domashenko M.A. The evaluation of endothelial dysfunction in ischemic cerebrovascular diseases. European Journal of Neurology 2006; 13 (Suppl 2): 182
13. Lupinskaya ZA, Zarifyan AG, Gurovich TT, Shleifer SG. The endothelium. Function and dysfunction. Bishkek: KRSU; 2008. Russian (Лупинская З.А., Зарифьян А.Г., Гурович Т.Т., Шлейфер С.Г. Эндотелий. Функция и дисфункция. Бишкек: КРСУ; 2008).
14. Hladovec J. Circulating endothelial cells as a sign of vessel wall lesions. Physiol Bohemoslov 1978; 27(2): 140–144
15. Mukhin NA. The decrease in glomerular filtration rate – population-wide marker of poor prognosis. Ter Arkhiv 2007; (6): 5–10. Russian (Мухин Н.А. Снижение скорости клубочковой фильтрации – общепопуляционный маркер неблагоприятного прогноза. Терапевтический Архив 2007; (6): 5–10).
16. Savustyanenko AV. The use of simvastatin in renal disease. News of Medicine and Pharmacy in 2012, (8): 3–4. Russian (Савустьяненко А.В. Применение симвастатина при заболеваниях почек. Новости Медицины и Фармации 2012; (8): 3–4)
17. Giannopoulos S., Katsanos A.H., Tsiogoulis G., Marshall R.S. Statins and cerebral hemodynamics. J Cereb Blood Flow Metab 2012; 32(11): 1973–6
18. Moonis M. High-Dose Statins Should Be Used in All Acute Ischemic Strokes. Stroke 2012; 43: 1992–3.
19. Squizzato A, Romualdi E, Dentali F, Ageno W. Statins for Acute Ischemic Stroke. Stroke 2012; 43: e18–e19
20. Reeves MJ, Kapral M, Fang J et al. Effect of Statin Treatment Before and After Hospitalization on Mortality Following Acute Ischemic Stroke: Importance of Confounding by Stroke Severity and Palliative Care. Stroke 2013; 44: A201
21. Gusev EI, Skvortsova VI, Chekneva NS. et al. The treatment of acute stroke (diagnostic and therapeutic algorithms). Moscow: Russian State Medical University; 1997. Russian (Гусев Е.И., Скворцова В.И., Чекнева Н.С. и др. Лечение острого мозгового инсульта (диагностические и терапевтические алгоритмы). М.: РГМУ; 1997)

22. Renal function and prediction of cardiovascular risk. Russian recommendations. Cardiovascular Therapy and Prevention 2008; 7 (3) suppl 3: 1–34. Russian (Функциональное состояние почек и прогнозирование сердечно-сосудистого риска. Российские рекомендации. Кардиоваскулярная Терапия и Профилактика 2008; 7 (3) приложение 3: 1–34).
23. Agueyev FT, Nurallyev EY, Chernin GV et al. The controlled use of simvastatin "ordinary" treatment of hyperlipidemia in patients with coronary heart disease in an outpatient setting: a comparative study of the two strategies (TONE CONTROL). Cardiology 2006; (6): 10–5. Russian (Ареев Ф.Т., Нуралыев Э.Ю., Чернина Г.В. и др. Контролируемое применение симвастатина «обычная» терапия гиперлипидемии у больных с ишемической болезнью сердца в амбулаторных условиях: сравнительное исследование двух стратегий (СИГНАЛ–КОНТРОЛЬ). Кардиология 2006; (6): 10–5).
24. Belousov YB, Namsaraev JN. Endothelial dysfunction as a cause of atherosclerotic arteries in hypertension: correction methods. Farmateka 2005; 84 (6): 38–42. Russian (Белюсов Ю.Б., Намсараев Ж.Н. Эндотелиальная дисфункция как причина атеросклеротического поражения артерий при артериальной гипертензии: методы коррекции. Фарматека 2005; 84 (6): 38–42).
25. Thomas A, Poisson S, Johnson SC et al. Level of Renal Function and Short-term Risk of Recurrent Stroke. Stroke 2013; 44: ATMP93
26. Panteleev MA, Ataullakhanov FI. Blood clotting: Contemporary Issues. Clinical Hematology 2008; (3): 259–65. Russian (Пантелеев М.А., Атауллаханов Ф.И. Свертывание крови: современные проблемы. Клиническая Онкогематология 2008; (3): 259–65)
27. Zagidullin NS, Zagidullin SZ. Features of treatment of stroke patients in therapeutic practice. Directory of Outpatient Physician 2010; (8): 29–32. Russian (Загидуллин Н.Ш., Загидуллин Ш.З. Особенности лечения больных, перенесших инсульт, в терапевтической практике. Справочник Поликлинического Врача 2010; (8): 29–32).
28. Nedogoda SV. Features of simvastatin in the treatment of diseases of the cardiovascular system. Directory of Outpatient Physician 2010; (8): 40–43. Russian (Недогода С.В. Возможности симвастатина в лечении заболеваний сердечно-сосудистой системы. Справочник Поликлинического Врача 2010; (8): 40–43).
29. Stakhovskaya LV, Meshkova KS, Shehovtsova KV, Skvortsova VI. Differentiated secondary prevention of stroke: Further to the recommendations. Consilium Medicum 2009; (1): 16–8. Russian (Стаховская Л.В., Мешкова К.С., Шеховцова К.В., Скворцова В.И. Дифференцированная вторичная профилактика инсульта: дополнение к рекомендациям. Consilium Medicum 2009; (1): 16–8).
30. Amarenco P, Labreuche J. Lipid management in the prevention of stroke: review and updated meta-analysis of statins for stroke prevention. The Lancet Neurology 2009; 8(5): 453–63
31. Madden JA. Role of the vascular endothelium and plaque in acute ischemic stroke. Neurology 2012; 79(13 Suppl 1): S58–62.
32. Mather K.J. The vascular endothelium in diabetes-a therapeutic target? Rev Endocr Metab Disord 2013; 14(1): 87–99
33. Kim JA, Montagnani M, et al. Role of lipotoxicity in endothelial dysfunction. Heart Fail Clin 2012; 8(4): 589–607
34. Sandhu S., Wiebe N., Fried L.F., Tonelli M. Statins for improving renal outcomes: a meta-analysis. J Am Soc Nephrol 2006; 17(7): 2006–16
35. McNeish A.J., Jimenez-Altayo F., Cottrell G.S. et al. Statins and selective inhibition of Rho kinase protect small conductance calcium-activated potassium channel function (K(Ca)2.3) in cerebral arteries. PLoS One 2012; 7(10): e46735.
36. Tsukurova LA, Bursa YA. Risk factors, primary and secondary prevention of stroke. Russian Journal of Medicine 2012; (10): 494–500. Russian (Цукурова Л.А., Бурса Ю.А. Факторы риска, первичная и вторичная профилактика острых нарушений мозгового кровообращения. Русский Медицинский Журнал 2012; (10): 494–500)
37. Béjot Y, Zeller M, Lorgis L et al. Secondary prevention in patients with vascular disease. A population based study on the underuse of recommended medications. J Neurol Neurosurg Psychiatry 2013; 84(3): 348–53
38. Di Legge S, Koch G, Diomedì M et al. Stroke prevention: managing modifiable risk factors. Stroke Res Treat 2012; 2012: 391538
39. Schepankovich LA, Pylypenko PI. Ischemic stroke: evaluation of the parameters of vascular-platelet hemostasis in acute period of the disease. Bulletin of Neurology, Neurosurgery and Psychiatry, 2011; (1): 11–13. Russian (Щепанкевич Л.А., Пилипенко П.И. Ишемический инсульт: оценка параметров сосудисто-тромбоцитарного звена гемостаза в остром периоде заболевания. Вестник Неврологии, Психиатрии и Нейрохирургии 2011; (1): 11–13).
40. Halcox J.P.J., Donald A.E., Ellins E. et al. Endothelial Function Predicts Progression of Carotid Intima-Media Thickness. Circ 2009; 119: 1005–12.

Поступила: 10.06.2013
Принята в печать: 13.06.2013

ВЛИЯНИЕ ТРИМЕТАЗИДИНА НА ПОКАЗАТЕЛИ ТРАНСМИТРАЛЬНОГО КРОВОТОКА У БОЛЬНЫХ С ДИАСТОЛИЧЕСКОЙ СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТЬЮ

Ю.Н. Федулаев^{1*}, Н.С. Павлюченко¹, Т.В. Пинчук¹, С.Х. Галачиева²,
А.А. Козина², В.Н. Рыженков²

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

² Городская клиническая больница №13. 115280, г. Москва, ул. Велозаводская, 1/1

Цель. Изучить влияния триметазида на диастолическую дисфункцию левого желудочка у пациентов с сочетанием ишемической болезни сердца (ИБС) и артериальной гипертензии (АГ).

Материал и методы. 154 пациента с сочетанием ИБС и АГ разделены на 2 группы лечения. Пациенты основной группы (n=72) получали базовую терапию и триметазидин 35 мг 2 раза в день. Контрольная группа (n=82) получала только базовую терапию. Исходно и через 2 мес оценивали эхокардиографические показатели, в том числе доплеровские показатели трансмитрального потока. Среди больных основной и контрольной группы на основании результатов эхокардиографии выделены подгруппы пациентов по типу нарушения диастолической функции левого желудочка, в которых проводилось сравнение динамики показателей.

Результаты. В основной и контрольной группах на основании результатов эхокардиографии выделены подгруппы пациентов с нарушенной релаксацией (n=54), псевдонормализацией (n=48), рестрикцией (n=52). У больных с нарушенной релаксацией на фоне терапии триметазидином произошло значимое увеличение периода раннего наполнения левого желудочка (на 27,6%; p<0,05) и соотношения обеих фаз заполнения левого желудочка (на 37,8%; p<0,001). Другие изучаемые показатели трансмитрального потока в остальных подгруппах значимо не изменились.

Заключение. Триметазидин 70 мг/сут в комплексной терапии диастолической сердечной недостаточности у пациентов с ИБС и АГ в течение 2-х мес привел к достоверному улучшению некоторых показателей трансмитрального кровотока только у больных с I типом диастолической дисфункции (нарушенной релаксацией).

Ключевые слова: триметазидин, гипертрофия миокарда, диастолическая сердечная недостаточность, артериальная гипертензия, относительная коронарная недостаточность.

Рациональная фармакотерапия в кардиологии 2013;9(4):386–389

Effects of trimetazidine on the transmitral blood flow in patients with diastolic heart failure

Yu.N. Fedulaev^{1*}, N.S. Pavlyuchenko¹, T.V. Pinchuk¹, S.Kh. Galachieva², A.A. Kozina², V.N. Ryzhenkov²

¹Russian National Research Medical University named after N.I. Pirogov. Ostrovitianova ul. 1, Moscow, 117997 Russia

²City Clinical Hospital № 13. Velozavodskaya ul. 1/1, Moscow, 115280 Russia

Aim. To study effects of trimetazidine on the left ventricular diastolic dysfunction in patients with combination of ischemic heart disease (IHD) and arterial hypertension (HT).

Material and methods. Patients with IHD and HT (n=154) were divided into two treatment groups. Patients of the main groups (n=72) received standard therapy and trimetazidine 35 mg twice a day. The patients of the control group (n=82) received only standard therapy. Echocardiographic parameters, including mitral Doppler flow indices were assessed at baseline and after 2 months.

Subgroups of patients were identified by type of left ventricle diastolic function according to echocardiographic data. Changes in echocardiographic indicators were evaluated in these subgroups separately and compared in the main and control groups.

Results. The subgroups of patients with impaired relaxation (n=54), pseudonormalization (n=48) and restriction (n=52) were identified in the main and control groups according to echocardiographic data. A significant increase in the period of early left ventricle filling (27.6%, p<0.05) and the ratio of the two phases of left ventricle filling (37.8%, p<0.001) were found in patients with impaired relaxation treated with trimetazidine. Other studied parameters of mitral flow in the other patient subgroups were not significantly changed.

Conclusion. Trimetazidine 70 mg daily in the 2 month treatment of diastolic heart failure in patients with IHD and HT resulted in significant improvement of some indicators of mitral blood flow only in patients with type I diastolic dysfunction (impaired relaxation).

Key words: trimetazidine, myocardial hypertrophy, diastolic heart failure, arterial hypertension, relative coronary insufficiency.

Ration Pharmacother Cardiol 2013;9(4):386–389

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

Противоишемические эффекты триметазида обуславливаются за счет снижения выработки протонов и уменьшения накопления Na⁺ и Ca²⁺ внутри кардиомиоцитов. Это позволяет сохранить минимально необходимый уровень АТФ, уменьшить уровень внутриклеточного ацидоза, что, в конечном итоге, изменяет качественно-количественные характеристики метаболи-

ческих превращений и повышает эффективность утилизации кислорода при сниженной его доставке [1,2].

Опыт использования триметазида у больных ишемической болезнью сердца (ИБС) огромен: более тридцати лет. Доказана эффективность препарата при лечении пациентов со стабильной стенокардией в виде уменьшения количества приступов стенокардии, потребности в приеме нитроглицерина, повышения толерантности к физическим нагрузкам [1,3,4]. Инструментальные характеристики преходящей ишемии миокарда в виде количества, продолжительности и степени выраженности эпизодов болевой и безболевой ишемии миокарда на фоне применения триметазида также достоверно улучшаются [5,6]. Также отмечено достоверное увеличение показателей глобальной сократимости левого желудочка, уменьшение индекса нарушения локальной сократимости миокарда по данным стресс-эхокардиографии и улучшение перфузии мио-

Сведения об авторах:

Федулаев Юрий Николаевич – д.м.н., профессор, зав. кафедрой факультетской терапии педиатрического факультета РНИМУ им. Н.И. Пирогова

Павлюченко Надежда Сергеевна – клинический ординатор той же кафедры

Пинчук Татьяна Витальевна – к.м.н., ассистент той же кафедры

Галачиева Светлана Харумовна – зав. кардиологическим отделением №1 ГКБ №13

Козина Ариадна Александровна – к.м.н., врач отделения ультразвуковой диагностики ГКБ №13

Рыженков Владимир Николаевич – врач того же отделения

карда по данным сцинтиграфии миокарда на фоне использования триметазида [7-9]. Выраженные антиишемические эффекты триметазида отмечены у пациентов с острыми формами ИБС, включая больных с острым инфарктом миокарда [10, 11]. Проанализированы предоперационные, интраоперационные и послеоперационные гистоморфологические положительные эффекты миокардиальной цитопротекции у больных при хирургических способах лечения ИБС [12].

По нашему мнению, существует ряд недостаточно изученных аспектов, касающихся эффективности триметазида. Это – антиишемические эффекты препарата у больных с диастолической дисфункцией левого желудочка, в основе которой лежит сочетание абсолютной коронарной недостаточности (ИБС) и относительной коронарной недостаточности [гипертрофия миокарда левого желудочка у пациентов с артериальной гипертензией (АГ)]. Формирование относительной коронарной недостаточности у данной категории пациентов – процесс многокомпонентный, который определяется:

- морфоструктурными изменениями в сосудистой стенке коронарных артерий мышечного типа с диастолазависимыми гемодинамическими эффектами, преимущественно в субэндокардиальных артериях;
- дезорганизацией расположения кардиомиоцитов при гипертрофии миокарда, контрактильностью гипертрофированного миокарда;
- уровнем несоответствия массы гипертрофированного миокарда возможностям сосудистого русла.

В связи с этим особенно актуальным становится изучение влияния триметазида на многофакторный и многоступенчатый механизм формирования и прогрессирования диастолической дисфункции левого желудочка [13-16], что и явилось целью нашей работы.

Материал и методы

В нерандомизированное сравнительное исследование, проведенное в 2010-2013 гг., было включено 154 пациента с сочетанием ИБС и АГ, находившихся на стационарном лечении в терапевтических и кардиологическом отделениях ГКБ №13 г. Москвы. В дальнейшем, через 2 мес лечения проводилась амбулаторная динамическая клиническая и инструментальная оценка эффективности проведенной терапии.

Критерии включения в исследование:

- клинические признаки ХСН ишемического генеза;
- фракция выброса ЛЖ (ФВЛЖ) >55%;
- толщина задней стенки левого желудочка (ТЗСЛЖ) и межжелудочковой перегородки (ТМЖП) от 12 до 15 мм;
- наличие доплеровских критериев диастолической дисфункции ЛЖ в виде замедленного расслабления, псевдонормализации и рестрикции трансмитрального потока.

В исследование не включали пациентов: перенесших инфаркт миокарда; с ФВЛЖ <55%; с признаками обструкции выходного тракта ЛЖ; с некоррегируемой АГ (систолическое АД >220 мм рт. ст. и/или диастолическое АД >110 мм рт. ст.); с нарушением сердечного ритма и проводимости (постоянная форма фибрилляции – трепетание предсердий, желудочковая экстрасистолия выше 2 градации по В. Lown, полные блокады ножек пучка Гиса, наличие искусственного водителя ритма).

Среди обследуемых больных были выделены 2 группы лечения. Основная группа включала 72 пациента, получавших базовую терапию (бета-адреноблокаторы, ингибиторы АПФ, блокаторы кальциевых каналов, мочегонные препараты, дезагреганты) и триметазидин МВ (Депренорм® МВ, ЗАО «Канонфарма продакшн») в дозировке 35 мг 2 раза в/д. Контрольную группу составили 82 больных со сходными анамнестическими, возрастными, нозологическими, инструментальными характеристиками и получавшими только базовую терапию.

При первичном обследовании в стационаре и через 2 мес оценивали следующие показатели: эхокардиографические показатели ТЗСЛЖ (мм), ТМЖП (мм), конечный диастолический размер левого желудочка (КДРЛЖ, мм), ФВЛЖ, (%), индекс массы миокарда левого желудочка (ИММЛЖ, г/м²); доплеровские показатели трансмитрального потока Е (см/с), А(см/с), Е/А, IVRT (мс). Среди больных основной и контрольной группы на основании результатов эхокардиографии выделены подгруппы пациентов в зависимости от типа нарушения диастолической функции ЛЖ, в которых и проводилось сравнение динамики показателей.

Статистическая обработка материала проводилась согласно общепринятой методике при использовании программы STATISTICA 7.0. Количественные признаки с нормальным распределением представлены как $M \pm \sigma$ (среднее $\pm$ стандартное отклонение).

Результаты

Среди больных основной и контрольной группы на основании результатов эхокардиографии выделены подгруппы пациентов в зависимости от типа нарушения диастолической функции ЛЖ [нарушенная релаксация (n=54), псевдонормализация (n=48), рестрикция (n=52)].

На протяжении 2-х месячного динамического наблюдения достоверного изменения ТЗСЛЖ, ТМЖП, КДРЛЖ, ФВЛЖ, ИММЛЖ как в основной, так и контрольной группах не отмечено.

При оценке динамики амплитудных и скоростных показателей трансмитрального кровотока у больных с нарушенной релаксацией на фоне терапии триметазином произошло значимое увеличение периода раннего наполнения левого желудочка (на 27,6%; $p < 0,05$)

Таблица 1. Динамика показателей трансмитрального кровотока, характеризующих состояние диастолической функции левого желудочка у больных с нарушенной релаксацией (n=54)

Параметр	Основная группа (n=25)		Контрольная группа (n=29)	
	Исходно	Через 2 мес	Исходно	Через 2 мес
E, м/с	0,42±0,06	0,58±0,09*	0,49±0,08	0,88±0,07
A, м/с	0,69±0,07	0,59±0,08	0,61±0,08	0,66±0,08
E/A	0,61±0,04	0,98±0,09**	0,80±0,07	0,72±0,08
IVRT, мс	94,7±4,8	98,2±5,6	92,7±5,2	91,0±6,1

*p<0,05; **p<0,001 по сравнению с противоположной группой

Таблица 2. Динамика показателей трансмитрального кровотока, характеризующих состояние диастолической функции левого желудочка у больных с псевдонормализацией (n=48)

Параметр	Основная группа (n=22)		Контрольная группа (n=26)	
	Исходно	Через 2 мес	Исходно	Через 2 мес
E, м/с	0,59±0,06	0,53±0,07	0,61±0,07	0,58±0,08
A, м/с	0,42±0,05	0,44±0,08	0,48±0,05	0,47±0,09
E/A	1,40±0,21	1,20±0,19	1,27±0,18	1,23±0,22
IVRT, мс	66,3±4,9	72,3±6,2	70,4±6,1	69,3±6,5

Для всех показателей p>0,05

Таблица 3. Динамика показателей трансмитрального кровотока, характеризующих состояние диастолической функции левого желудочка у больных с рестрикцией (n=52)

Параметр	Основная группа (n=25)		Контрольная группа (n=27)	
	Исходно	Через 2 мес	Исходно	Через 2 мес
E, м/с	0,84±0,05	0,82±0,07	0,86±0,06	0,85±0,08
A, м/с	0,36±0,04	0,39±0,04	0,39±0,05	0,35±0,04
E/A	2,30±0,31	2,10±0,34	2,21±0,26	2,43±0,31
IVRT, мс	61,6±6,1	66,5±7,1	65,3±7,1	64,8±6,2

Для всех показателей p>0,05

и значимое увеличение соотношения обеих фаз заполнения левого желудочка (на 37,8%; p<0,001). Другие изучаемые показатели трансмитрального потока в динамике достоверно не изменились. В контрольной группе больных с нарушенной релаксацией ни один из показателей достоверно не изменился (табл. 1).

При оценке показателей трансмитрального кровотока у больных с псевдонормализацией и рестрикцией как на фоне лечения триметазидином, так и на фоне базовой терапии достоверного изменения амплитудных и временных показателей не произошло (табл. 2 и 3).

Обсуждение

В работе Belardinelli R. небольшой срок применения триметазидина (2 мес) в дозе 60 мг/сут у больных с сочетанием систолической (ФВЛЖ≈33 %) и диастолической сердечной недостаточности в виде рестрикции привело к увеличению участков жизнеспособного миокарда при проведении стресс-ЭхоКГ на 30 % (p<0,05).

Только последующий прием препарата в течение 6 мес привел к достоверному увеличению ФВЛЖ на 34,1 % (p<0,05) и улучшению диастолической дисфункции от рестрикции до псевдонормализации (p<0,05) [17]. У пациентов с систолической и диастолической ХСН на фоне сахарного диабета II типа терапия триметазидином в дозе 60 мг/сут в течение 6 мес привела к достоверному увеличению ФВЛЖ и улучшению диастолического расслабления ЛЖ (увеличение отношения E/A) [18].

Наш опыт изучения влияния триметазидина на показатели трансмитрального кровотока у больных с изолированной диастолической сердечной недостаточностью дает объективные характеристики влияния препарата на возможность обратимости изменений в жизнеспособном миокарде [1,3]. Из исследования исключались больные, ранее перенесшие инфаркт миокарда (постинфарктное ремоделирование ЛЖ значительно и, практически, безвозвратно изменяет ам-

плитудные и временные показатели трансмитрального кровотока) и/или с внутрижелудочковыми блокадами (нарушение проводимости по ножкам пучка Гиса также негативно влияет на фазы заполнения левого желудочка). У больных с нарушенной релаксацией на фоне 2-х месячной терапии триметазидином (Депренорм® МВ) в дозе 70 мг/сут получено достоверное улучшение важнейших показателей трансмитрального кровотока, характеризующих более адекватное заполнение левого желудочка в раннюю фазу. К сожалению, у больных с псевдонормализацией и рестриктивным характером трансмитрального кровотока использование триметазидина (Депренорм® МВ) в дозе 70 мг/сут в течение 2-х мес достоверно не повлияло на показатели диастолической дисфункции ЛЖ. По нашему мнению, отсутствие значимого эффекта у больных с псевдонормализацией и рестрикцией обусловлено рядом причин. Во-первых, имеющиеся признаки интерстициального миокардиального фиброза, изменения в стенке коронарных артерий мышечного типа у больных с рестрикцией и псевдонормализацией более выражены и, в определенной степени, необратимы, что лишает триметазидин МВ морфофункционального субстрата его действия. Во-вторых, как показывает предыдущий опыт использования триметазидина у больных с сочетанием систолической и диастолической сердечной недостаточности, эффективность терапии в определенной

степени зависит от ее длительности. В-третьих, несмотря на то, что применение триметазидина сопровождается небольшим накоплением в митохондриях недоокисленных жирных кислот, которые сами могут послужить субстратом для перекисного окисления, вызывая образование токсичных свободных радикалов, вопрос адекватного соотношения максимальная доза/максимальная эффективность триметазидина до настоящего времени не решен.

Заключение

Таким образом, использование триметазидина в суточной дозе 70 мг в течение 2-х мес в комплексной терапии диастолической сердечной недостаточности у пациентов с ИБС и АГ привело к достоверному изменению некоторых показателей трансмитрального кровотока только у больных с I типом диастолической дисфункции (нарушенной релаксацией). У пациентов с псевдонормализацией и рестриктивным типом диастолической дисфункции включение триметазидина в комплексную терапию не привело к достоверному изменению амплитудных и временных показателей трансмитрального кровотока.

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

Литература

- Amosova EN. Metabolic therapy myocardial damage caused by ischemia. A new approach to the treatment of coronary artery disease and heart failure. Ukrainian Journal of Cardiology 2000; (4): 86-92. Russian (Амосова Е.Н. Метаболическая терапия повреждений миокарда, обусловленных ишемией. Новый подход к лечению ишемической болезни сердца и сердечной недостаточности. Украинский Кардиологический Журнал 2000; (4): 86-92).
- Golikov A.P., Bojcov S.A., Mihlin V.P. Free radical oxidation and cardiovascular disease: correction of antioxidants. Physician 2003; (4): 70-4. Russian (Голиков А.П., Бойцов С.А., Михлин В.П. Свободнорадикальное окисление и сердечно-сосудистая патология: коррекция антиоксидантами. Лечащий Врач 2003; (4): 70-4).
- Kalvinsh I.I. Mildronate and trimetazidine: similarities and differences in their action. Terra Medica Nova 2002; (3): 3-15. Russian (Калвинш И.И. Милдронат и триметазидин: сходство и различие в их действии. Terra Medica Nova 2002; (3): 3-15).
- The EMIP-FR Group. Effect of 48-h trimetazidine on short- and long-term outcomes of patients with acute myocardial infarction, with and without thrombolytic therapy. A double-blind, placebo-controlled, randomized trial. Eur Heart J 2000; 21:1537-46.
- Fedulaev JN, Korochkin IM, Fedoseyeva OS. The dynamics of the variance interval QT, heart rate variability, circadian index and duration of silent myocardial ischemia during therapy trimetazidom. Abstracts of the XIII Russian National Congress "Man and medicine." Moscow, April 5-8, 2006: 631. Russian (Федулаев Ю.Н., Корочкин И.М., Федосеева О.С. Динамика дисперсии интервала QT, вариабельности сердечного ритма, циркадного индекса и продолжительности безболевого ишемии миокарда на фоне терапии триметазидом. Тезисы докладов XIII Российского национального конгресса «Человек и лекарство». Москва, 5-8 апреля 2006: 631).
- Shchukin YuV, Ryabov AE. Chronic ischemic heart disease in elderly and senile age. Manual for physicians. Samara: Volga-Business; 2008. Russian (Щукин Ю.В., Рябов А.Е. Хроническая ишемическая болезнь сердца в пожилом и старческом возрасте. Пособие для врачей. Самара: Волга-Бизнес; 2008).
- Zharova EA, Lepakhin VK, Fitilev SB. Trimetazidine and others in the combination therapy of angina (TACT - Effect of Trimetazidine in patients with stable effort Angina in Combination with existing Therapy). Heart 2002; 1 (2): 6-11. Russian (Жарова Е.А., Лепехин В.К., Фитилев С.Б. и др. Триметазидин в комбинированной терапии стенокардии напряжения (TACT - Effect of Trimetazidine in patients with stable effort Angina in Combination with existing Therapy). Сердце 2002; 1 (2): 6-11).
- Kosarev VV, Babanov SA Clinical pharmacology of drugs used in cardiovascular diseases. Samara: Ofort; 2010. Russian (Косарев В.В., Бабанов С.А. Клиническая фармакология лекарственных средств, применяемых при сердечно-сосудистых заболеваниях. Самара: Офорт; 2010).
- Kantor P.F., Lucien A., Kozak R. et al. The antianginal drug trimetazidine shifts cardiac energy metabolism from fatty acid oxidation to glucose oxidation by inhibiting mitochondrial long-chain 3-ketoacyl coenzyme A thiolase. J Circ Res 2000; 86 (5): 580-8.
- Vasyuk JA, Kulikov KG, Kudryakov ON, Krikunova OV. Mitochondrial dysfunction in the pathogenesis of acute myocardial infarction: the principles of diagnosis and treatment of myocardial cytoprotector. Russian Medical News 2008; 13 (2): 36-41. Russian (Васюк Ю.А., Куликов К.Г., Кудряков О.Н., Крикунова О.В. Митохондриальная дисфункция в патогенезе острого инфаркта миокарда: принципы диагностики и терапии миокардиальными цитопротекторами. Российские Медицинские Вести 2008; 13(2): 36-41).
- Rysev AV Zagashvili IV, Sheipak BL, Litvinenko VA. Experience with the cytoprotective agents in acute coronary syndrome and myocardial infarction. Terra Medica Nova 2003; (1): 12-14. Russian (Рысев А.В., Загашвили И.В., Шейпак Б.Л., Литвиненко В.А. Опыт применения цитопротекторов при остром коронарном синдроме и инфаркте миокарда. Terra Medica Nova 2003; (1): 12-14).
- Gordeev IG, Luchinkina EE, Lyusov VA. Antioxidant effect cardioprotector Mildronate in patients undergoing coronary revascularization. Russian Journal of Cardiology 2009; (1): 31-7. Russian (Гордеев И.Г., Лучинкина Е.Е., Люсов В.А. Антиоксидантный эффект кардиопротектора Милдроната у пациентов, подвергшихся коронарной реваскуляризации. Российский Кардиологический Журнал 2009; (1): 31-7).
- Sirkin AL, Doletsky AA. Trimetazidine in the treatment of coronary heart disease. Clinical Pharmacology and Therapy 2001; 10 (1): 1-4. Russian (Сыркин А.Л., Долецкий А.А. Триметазидин в лечении ишемической болезни сердца. Клиническая Фармакология и Терапия 2001; 10 (1): 1-4).
- Shalnova SA, Deev AD, Karpov YuA. Arterial hypertension and ischemic heart disease in the actual practice of a cardiologist. Cardiovascular Therapy and Prevention 2006; (1): 73-80. Russian (Шальнова С.А., Деев А.Д., Карпов Ю.А. Артериальная гипертензия и ишемическая болезнь сердца в реальной практике врача-кардиолога. Кардиоваскулярная Терапия и Профилактика 2006; (1): 73-80).
- Goncalves LM. Left ventricular dysfunction and cytoprotection. Rev Port Cardiol 2000; 19 Suppl 5: V21-4.
- Kowalski J., Pawlicki L., Baj Z. et al. Effect of trimetazidine on biological activity of neutrophils in patients with transient myocardial ischemia induced by exercise testing. Pol Merkuriusz Lek 2000; 9: 548-51.
- Belardinelli R. Trimetazidine and the contractile response of dysfunctional myocardium in ischaemic cardiomyopathy. Rev Port Cardiol 2000; 19 (Suppl 5): V35-9.
- Szwed H., Sadowski Z., Pachocki R. et al. The antiscemic effects and tolerability of trimetazidine in coronary diabetic patients. A substudy from TRIMPOL-1. J Cardiovasc Drugs Ther 1999; 13: 217-22.

Поступила: 05.08.2013

Принята в печать: 08.08.2013

ВЛИЯНИЕ ОРОТАТА МАГНИЯ НА СОЕДИНИТЕЛЬНОТКАННЫЙ КАРКАС И ИНОТРОПНУЮ ФУНКЦИЮ СЕРДЦА У ПАЦИЕНТОВ С ПРОЛАПСОМ МИТРАЛЬНОГО КЛАПАНА.

КЛИНИКО-МОРФОЛОГИЧЕСКОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ

А.Г. Автандилов¹, К.М. Дзеранова^{1*}, Т.Г. Боровая², Л.В. Диденко²

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

² Научно-исследовательский институт эпидемиологии и микробиологии им. Н.Ф. Гамалеи.
123098, Москва, ул. Гамалеи, 16

Цель. Изучить морфологические особенности рыхлой волокнистой соединительной ткани (РВСТ) и сократительную способность миокарда у пациентов с пролапсом митрального клапана до и после применения оротата магния.

Материал и методы. В исследование были включены 59 пациентов с пролапсом митрального клапана и фенотипическими признаками недифференцированной дисплазии соединительной ткани (нДСТ). Для оценки динамики морфофункциональных изменений РВСТ были использованы образцы биопсий кожи, которые были подвергнуты комплексному морфологическому анализу. Всем участникам проводили стандартное эхокардиографическое исследование с оценкой трансмитрального потока исходно и после 8 нед приема оротата магния.

Результаты. Через 8 нед приема оротата магния по данным морфометрии наблюдалось увеличение доли аморфной части матрикса в срезах РВСТ по сравнению с исходным значением ($38,6 \pm 0,4\%$ и $23,9 \pm 0,4\%$, соответственно; $p < 0,001$). По данным эхокардиографического исследования через 8 нед наблюдали увеличение конечного диастолического (с $4,9 \pm 0,04$ см до $5,05 \pm 0,03$ см; $p < 0,05$) и систолического (с $2,9 \pm 0,04$ см до $3,0 \pm 0,03$ см; $p < 0,01$) размеров левого желудочка, а также улучшение его диастолической функции (увеличение E/A с $1,42 \pm 0,02$ до $1,79 \pm 0,04$; $p < 0,01$).

Заключение. Применение у пациентов с пролапсом митрального клапана и нДСТ оротата магния в течение 8 нед привело к достоверному увеличению объема аморфной части матрикса, улучшению диффузионной способности и архитектоники соединительной ткани, определяющей улучшение эластичности и растяжимости.

Ключевые слова: пролапс митрального клапана, диастолическая функция, соединительная ткань, синдром недифференцированной дисплазии соединительной ткани, collagen, матрикс соединительной ткани.

Рациональная фармакотерапия в кардиологии 2013;9(4):390–397

Effect of magnesium orotate on connective tissue matrix and cardiac inotropic function in patients with mitral valve prolapse. Clinical and morphological study

A.G. Avtandilov¹, K.M. Dzeranova^{1*}, T.G. Borovaya², L.V. Didenko²

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

² Scientific Research Institute of Epidemiology and Microbiology named after N.F. Gamaleya. Gamalei ul. 16, Moscow, 123098 Russia

Aim. To study the morphological features of loose fibrous connective tissue (LFCT) and myocardial contractility in patients with mitral valve prolapse before and after magnesium orotate course.

Material and methods. Patients ($n=59$) with mitral valve prolapse and the phenotype of undifferentiated connective tissue dysplasia (UCTD) were included into the study. A comprehensive morphological analysis of skin biopsy samples was performed to assess morphological and functional changes of LFCT. Standard echocardiography with the assessment of mitral flow was performed in all participants at baseline and after 8 weeks of magnesium orotate intake.

Results. According to morphometry increase in proportion of amorphous matrix was found in LFCT sections after 8-week magnesium orotate course compared to baseline ($38.6 \pm 0.4\%$ and $23.9 \pm 0.4\%$, respectively; $p < 0.001$). According to the echocardiography increase in the end-diastolic (from 4.9 ± 0.04 cm to 5.05 ± 0.03 cm; $p < 0.05$), and the end-systolic (from 2.9 ± 0.04 cm to 3.0 ± 0.03 cm; $p < 0.01$) left ventricular diameters was observed after 8 weeks of treatment as well as improvement of left ventricular diastolic function (E/A raised from 1.42 ± 0.02 to 1.79 ± 0.04 ; $p < 0.01$).

Conclusion. In patients with mitral valve prolapse and UCTD the 8-week magnesium orotate course led to a significant increase in amorphous part of the matrix, improvement of diffusion ability and architectonics of the connective tissue that determines the improvement of flexibility and extensibility.

Key words: mitral valve prolapse, diastolic function, connective tissue, dysplasia syndrome, undifferentiated connective tissue, collagen, connective tissue matrix.

Ration Pharmacother Cardiol 2013;9(4):390–397

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

Пролапс митрального клапана (ПМК) является наиболее распространенным проявлением недифференцированной дисплазии соединительной ткани (нДСТ), особенно в молодом возрасте. Частота ПМК в популя-

ции, по данным разных авторов составляет 5–10% [1,2]. Гемодинамические проявления ПМК зависят от выраженности дисплазии соединительной ткани [3,4]. В последние годы среди возможных патогенетических механизмов формирования пролапса митрального клапана некоторые исследователи указывают на хронический дефицит ионов магния, который приводит к нарушению формирования соединительнотканного структур опорно-трофического каркаса сердца, что обуславливает хаотичность расположения волокон коллагена, нарушение его синтеза и биодegradации [1, 5–10]. Основой соединительнотканного каркаса сердца являются предсердно-желудочковые соединения,

Сведения об авторах:

Автандилов Александр Георгиевич – д.м.н., профессор, заведующий кафедрой терапии и подростковой медицины

Дзеранова Кристина Михайловна – аспирант той же кафедры

Боровая Татьяна Геннадьевна – д.м.н., профессор, член-корр.

РАМН, ведущий научный сотрудник научно-исследовательского

института эпидемиологии и микробиологии им. Н.Ф. Гамалеи

Диденко Любовь Васильевна – д.м.н., зав. лабораторией анатомии микроорганизмов научно-исследовательского института эпидемиологии и микробиологии им. Н.Ф. Гамалеи

представляющие «фиброзный скелет сердца» и выполняющие функцию опорного аппарата. «Фиброзный скелет сердца» представлен плотной волокнистой соединительной тканью. Соединительнотканый каркас интерстиция миокарда состоит из разновидности рыхлой волокнистой соединительной ткани (РВСТ) с большим количеством межклеточного матрикса, представляющего собой гелеобразную среду с сетью коллагеновых волокон 1 и 3 типов и эластических волокон [8, 11-13]. Основу матрикса составляют протеогликаны, которые вместе с сетью волокон связывают в единое целое кардиомиоциты, сосуды и нервы [8, 11, 14].

Волокна коллагена, армирующие межклеточное вещество, ориентированы, как правило, параллельно растягивающей силе, что обеспечивает максимальную эффективность их опорно-скелетной функции. Связанные между собой коллагеновые фибриллы, спиралевидно обвивают кардиомиоциты, предупреждают перерастяжение мышечных волокон и ограничивают их взаимное смещение в динамике сердечного цикла [14-16].

Большое значение для нормального функционирования РВСТ играют ионы магния. В литературе имеются единичные работы, посвященные изучению соединительной ткани на фоне применения препаратов магния. Результаты этих исследований имеют разрозненный и отрывочный характер [8, 17]. В ряде экспериментов на животных было показано, что дефицит магния приводит к повышению активности коллагеназ, в частности, матриксных металлопротеиназ (ММП), при этом происходило нарушение метаболизма структурных компонентов внеклеточного матрикса (ВКМ), прежде всего, коллагена. Наряду с увеличением активности ММП, при дефиците магния снижается ферментативная активность трансглутаминаз и лизилоксидаз, участвующих в формировании поперечных сшивок, в результате чего снижается механическая прочность коллагеновых волокон [1, 7, 18]. Приведенные выше результаты были получены в опытах на животных и в культуре клеток, авторы этих исследований связывали дефицит ионов магния со снижением биосинтетической активности фибробластов, которые отвечают за структурную стабильность матрикса РВСТ [10]. Возможно, изменения структуры и функции соединительной ткани сердца, включающие фиброзный скелет и интерстиций миокарда, лежат в основе нарушения функции левого желудочка (ЛЖ), изменений процессов его активного расслабления, и, как следствие, приводят в части случаев к манифестации сердечной недостаточности (СН).

По данным литературы последних лет содержание магния определяли в крови и ее клеточных элементах, в моче и в биопсийном материале (скелетной мускулатуре), волосах, ногтях, применяя флюорометрический

и спектрофотометрический методы [19-21], однако анализ микроэлементного состава непосредственно гистологических образцов РВСТ до и после применения препаратов магния не проводился.

Цель исследования. Изучить морфологические особенности РВСТ кожи и сократительную способность миокарда у пациентов с пролапсом митрального клапана до и после применения оротата магния.

Материал и методы

На этапе отбора в исследование были включены 70 молодых мужчин с ПМК и фенотипическими признаками недифференцированной дисплазии СТ [22]. Первичный осмотр проводили с помощью специально подготовленного опросника, который включал подробный сбор жалоб, анамнеза, физикальный осмотр на предмет выявления фенотипических признаков нДСТ [22-24].

После общеклинического обследования и исключения очагов хронической инфекции, врожденного или приобретенного порока сердца, дегенеративно-воспалительных поражений миокарда, гемодинамических нарушений, нарушений ритма и проводимости, артериальной гипертензии в исследование были включены 59 пациентов.

Пациентам, включенным в исследование, назначался препарат магния оротата (Магнерот®, Worwag Pharma GmbH & Co. KG, Германия) в суточной дозе 3000 мг, разделенной на 2 приема, в течение 8 нед.

Все пациенты, участвовавшие в исследовании, подписали добровольное информированное согласие, а протокол исследования был одобрен локальным этическим комитетом.

Для оценки динамики морфофункциональных изменений РВСТ до и после применения оротата магния были использованы образцы биопсий кожи размером 0,5×0,5×0,5 см, полученные с верхней трети предплечья от 6 пациентов с ПМК. Образцы биопсий были подвергнуты комплексному морфологическому анализу, который включал в себя световую и флуоресцентную микроскопию, а также электронно-микроскопическое исследование препаратов в сканирующем электронном микроскопе с одновременным рентгеновским микроструктурным анализом.

Световая микроскопия биоптатов кожи проводилась при увеличении объектов ×40 с использованием флуоресцентного режима (микроскоп Axiostarplus Zeiss, Germany с флуоресцентной приставкой mbg52ac). Для этого исследования часть биопсийного материала заключали по общепринятой методике в парафин [25], после этого получали серийные срезы толщиной 5 мкм, депарафинизировали их и окрашивали гематоксилином-пикрофуксином (по методу Ван-Гизона) для получения обзорных препаратов. Для морфометриче-

ского анализа полученных срезов соединительной ткани, использовали планиметрическую линейку Г.Г. Автандилова [26]. При микроскопии на десяти полях зрения в биоптатах кожи каждого пациента производили подсчет точек, совпадающих с измеряемым аморфным компонентом РВСТ кожи и сопоставляли его со всей площадью РВСТ, включающей коллагеновые волокна. Для исследования во флуоресцентном режиме с фильтрами (F10 и F21) были использованы криосрезы, полученные с помощью Cryotome 620E (Shandon Thermo).

Методом сканирующей электронной микроскопии и рентгеновского микроструктурного анализа были изучены неокрашенные депарафинизированные срезы, а также и криосрезы, которые не подвергались химической фиксации. Для гистохимического выявления протеогликанов в срезах РВСТ был применен метод Энтони, первоначально разработанный для визуализации полисахаридной капсулы у бактерий [27]. Окраска полисахаридов по этому методу производится путем нанесения на препарат 1% водного раствора сульфата меди на 30 сек и дальнейшим промыванием дистиллированной водой [28]. С целью демонстрации специфичности связывания сульфата меди с основными компонентами аморфного вещества РВСТ предварительно по методу Энтони были окрашены чистые препараты гиалуроновой кислоты и хондроитинсульфата.

Образцы помещались на специальные карбоновые подложки, напылялись нанослоем золота или угля толщиной 5 nm в напылительной установке (SPI Inc., США). Исследование препаратов проводили в двухлучевом сканирующем электронном микроскопе Quanta 200 3D, FEI Company (USA), с приставкой EDAX (USA) в режимах высокого и низкого вакуума.

Всем обследуемым проводилось стандартное эхокардиографическое исследование с оценкой трансмитрального потока на аппарате «Toshiba 690 – Aplio, Япония». Определяли размеры и объемы левого желудочка (ЛЖ) в систолу и диастолу [конечный диастолический (КДР) и систолический (КСР) размеры, конечный диастолический (КДО) и систолический (КСО) объемы], фракцию выброса (ФВ). Внутримиокардиальное напряжение (ВМН) рассчитывали по формуле С.Е. Racile (1976):

$$ВМН = (АД \times КДР) / (2МЖПд) \times (1 - (КДР) / (8(КДР - МЖПд))),$$
 где МЖПд толщина межжелудочковой перегородки в конце диастолы (d).

Статистическая обработка полученных данных осуществлялась с помощью статистического пакета Statistica 6.0 (Statsoft Inc.). Определялись средние значения показателей (M), стандартная ошибка (m). Оценка достоверности нормально распределенных признаков выполнена с помощью критерия Стьюдента, достоверным считали различия при 0,95 вероятности безошибочного суждения.

Результаты

Динамика морфофункциональных изменений РВСТ по данным световой микроскопии и электронно-микроскопического исследования.

Средний возраст участников исследования составил $19,2 \pm 0,3$ лет.

До применения оротата магния РВСТ биоптатов кожи характеризовалась хорошо выраженными высокими сосочками (рис. 1, 2а). Через 8 нед приема оротата магния наблюдалось сглаживание сосочков и появление широких промежутков между волокнами рыхлой волокнистой соединительной ткани, занятых аморфным компонентом матрикса (рис. 1б, 2б), что указывает на увеличение доли аморфной части матрикса в составе ткани. По данным морфометрии общая относительная площадь аморфной части матрикса в срезах рыхлой волокнистой соединительной ткани биоптатов кожи исходно составила $23,9 \pm 0,4\%$, а через 8 нед применения оротата магния – $38,6 \pm 0,4\%$ ($p < 0,001$).

При окраске по Ван-Гизону волокна РВСТ в образцах кожи после применения оротата магния характеризовались более упорядоченным расположением, чем до лечения. Это может быть связано с зарегистрированным увеличением аморфного компонента матрикса, общей реорганизацией матрикса и изменениями в содержании протеогликанов (а также других химических соединений матрикса), участвующих в оформлении и стабилизации коллагеновых волокон. При просмотре депарафинизированных срезов биоптатов кожи в сканирующем электронном микроскопе, помимо общей картины, описанной по световым гистологическим препаратам, выявлены дополнительные детали строения РВСТ. После 8-нед приема оротата магния между волокнами коллагена появлялись поперечные «мостики-сшивки», которые обеспечивали упорядоченную слоистую укладку волокон (рис. 3). Аморфная часть матрикса была представлена конгломератами аморфного вещества, располагавшегося на поверхности волокон коллагена (рис. 4).

При проведении рентгеновского микроанализа коммерческих препаратов гиалуроновой кислоты и хондроитинсульфата (использованных как контроль), окрашенных 1% водным раствором сульфата меди, оказалось, что ионы меди и серы обнаруживались в исследуемых веществах в более высоких концентрациях (31,09 весовых % и 15,52 весовых %, соответственно) по сравнению с контрольными препаратами, в которых содержание меди составляло 0 весовых %, а серы – 0,83%. Неспецифическое фоновое связывание ионов меди и серы в препаратах отсутствовало.

Сравнительный рентгеновский микроанализ анализ обработанных 1% раствором сульфата меди срезов РВСТ до и после применения оротата магния показал до-

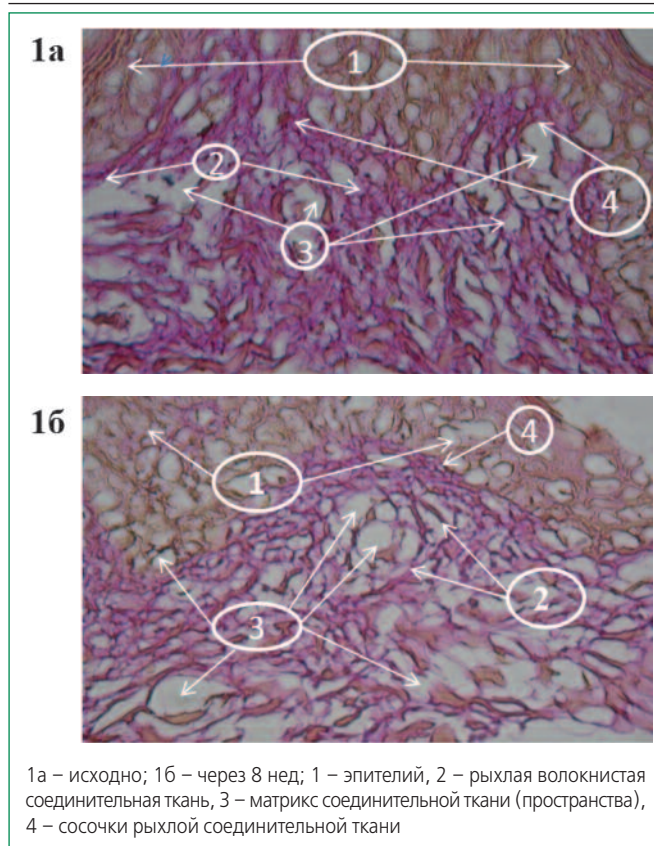


Рисунок 1. Динамика изменений содержания аморфного компонента матрикса в биоптатах кожи при приеме оротата магния (окраска по Ван-Гизону, увеличение $\times 40$)

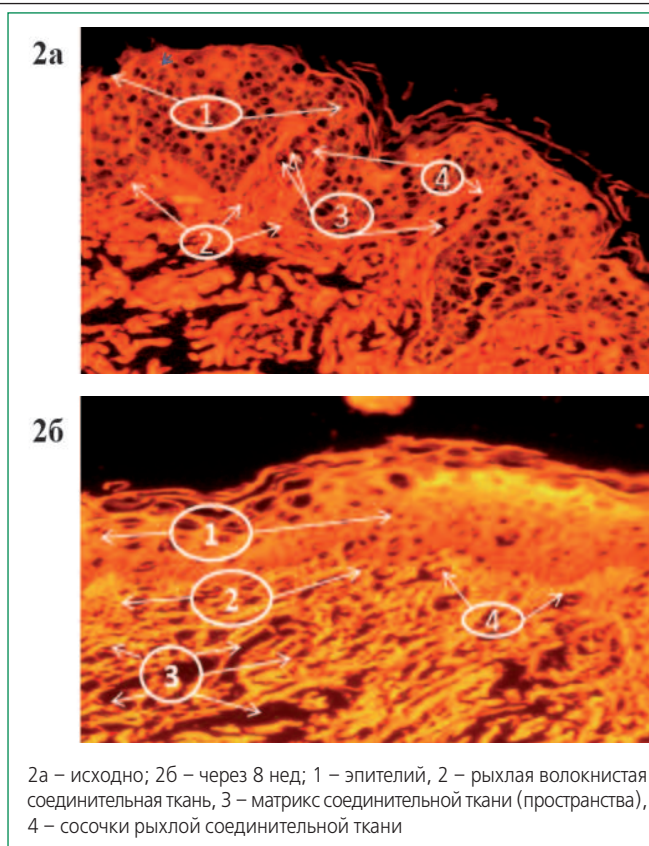


Рисунок 2. Динамика изменений содержания аморфного компонента матрикса в биоптатах кожи при приеме оротата магния. Флуоресцентный режим с использованием фильтров F10 и F21 (объективное увеличение $\times 40$)

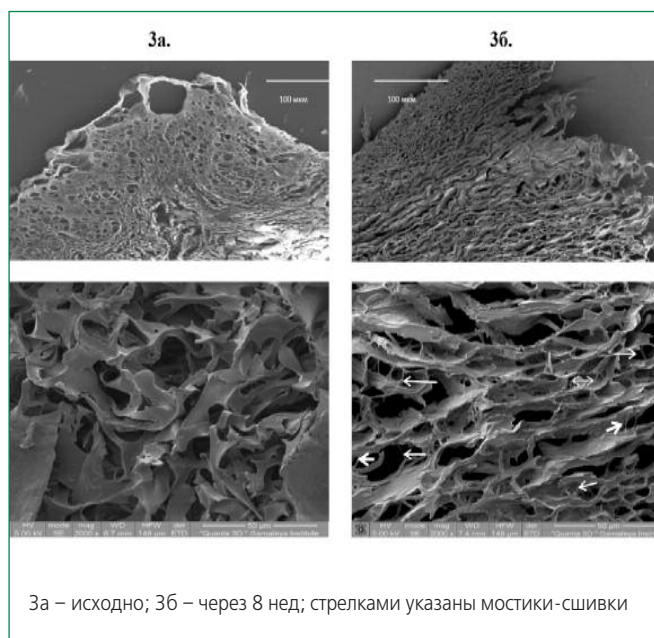


Рисунок 3. Динамика изменений волокнистого компонента матрикса соединительной ткани по данным сканирующей электронной микроскопии (увеличение $\times 2000$)

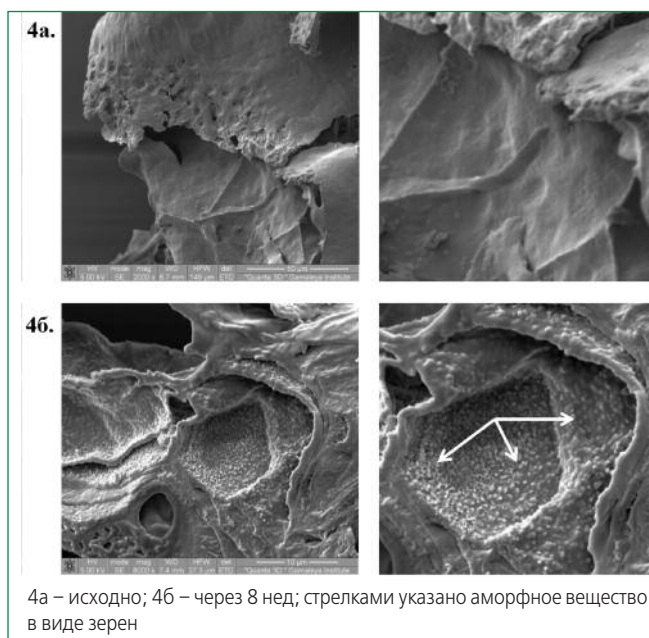


Рисунок 4. Аморфное вещество в виде зерен (указаны стрелкой) по данным сканирующей электронной микроскопии (увеличение $\times 2000$)

Таблица 1. Динамика эхокардиографических показателей на фоне применения оротата магния (n=59)

Параметр	Исходно	Через 8 нед
КДР ЛЖ, см	4,90±0,05	5,00±0,03*
КСР ЛЖ, см	2,90±0,04	3,00±0,03**
КДО ЛЖ, см ³	111,8±1,8	116,5±1,9*
КСО ЛЖ, см ³	39,0±0,8	40,6±0,8
ФВ, %	64,8±0,6	65,2±0,5
ВМН, дин/см ²	92,90±0,06	93,3±4,6
Е/А	1,42±0,02	1,79±0,04**

*p<0,05; **p<0,01 по сравнению с исходным значением. ЛЖ – левый желудочек;
 КДР – конечный диастолический размер; КСР – конечный систолический размер;
 КДО – конечный диастолический объем; КСО – конечный систолический объем;
 ФВ – фракция выброса; ВМН – внутримитральное напряжение

стоверное увеличение содержания метки (ионов меди и серы) в межклеточных пространствах (примерно в 6 и 4 раза, соответственно; рис. 5). При этом ионы меди исходно составляли 2,53 весовых %, через 8 нед – 15,51%; ионы серы исходно – 1,98 весовых %, через 8 нед – 8,24 весовых % (p<0,01).

Также методом рентгеновского микроанализа было показано увеличение содержания калия в срезах РВСТ после применения оротата магния (исходно содержание калия составляло 0,28 весовых %, через 8 нед – 0,58 весовых %). Этим методом достоверно не удалось определить увеличение содержания самого магния, поскольку его содержание через 8 нед составляло только 0,08 весовых % (рис.6).

При проведении эхокардиографического исследования в динамике у пациентов наблюдалось значимое увеличение КСР (с 2,9±0,04 см до 3,0±0,03 см; p<0,01) и КДР (с 4,9±0,04 см до 5,05±0,03 см;

p<0,05), а также КДО (с 111,8±1,8 см³ до 116,5±1,9 см³; p<0,05).

Вместе с тем ФВ существенно не изменялась (исходно 64,8±0,6%, через 8 нед 65,2±0,5%). Также не отмечено значимой динамики ВМН ЛЖ в систолу, до лечения – 92,9±4,6 дин/см²; после лечения – 93,3±4,6 дин/см² (p<0,05). При исследовании трансмитрального потока у пациентов было выявлено, что скорость раннего диастолического наполнения (Ve) ЛЖ до лечения составляла 0,6±0,03 м/с, после лечения наблюдалась тенденция к увеличению данного показателя до 0,7±0,06 м/с. Скорость позднего наполнения (Va) исходно составила 0,42±0,01 м/с, а после окончания лечения указанный параметр снизился до 0,39±0,01 м/с. Следствием изменений указанных скоростных потоков явилось значимое увеличение соотношения пиков Е/А, которое исходно составляло 1,42±0,02, а после лечения – 1,79±0,04 (p<0,01), что свидетельствовало об улучшении релаксации левого желудочка и увеличении объема принимаемой им крови в первую фазу диастолы (табл. 1).

Обсуждение

Рыхлая волокнистая соединительная ткань, входящая в состав миокарда, обеспечивает его опорно-трофическую функцию. Патогенез нарушений функции сердца при системных нДСТ изучен недостаточно, а лечебная тактика коррекции дисфункции, связанной с этой патологией, носит эмпирический характер. Для оценки функции соединительной ткани морфологические методы имеют определяющее значение, поскольку не существует функциональных методов оценки этой ткани, а существующие методы лабораторной диагностики биохимических показателей биологических жидкостей являются косвенными. Следует отметить, что прижизненное изучение особенностей соединительной тка-

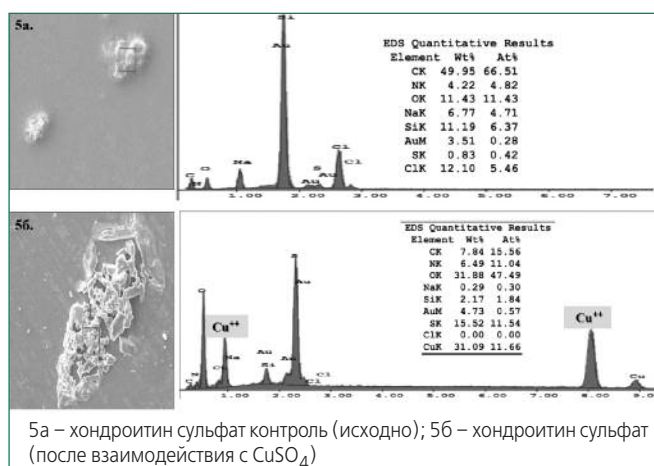


Рисунок 5. Микроструктурный анализ хондроитин сульфата

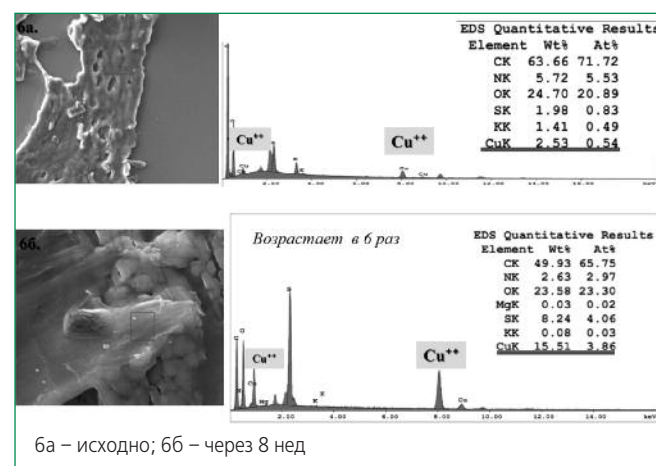


Рисунок 6. Изменение протеогликанов волокнистой соединительной ткани в биоптатах кожи по метке CuSO₄

ни сердца при системных дисплазиях сопряжено с рядом объективных трудностей. Прежде всего, невозможно использовать прижизненный биопсийный материал сердца у этих пациентов, поскольку это исследование не предусмотрено протоколом надлежащей клинической практики, а анализ аутопсийного материала не может быть использован для оценки эффективности терапии. Моделирование системных нДСТ у экспериментальных животных не представляется возможным, поскольку данная патология полиэтиологична и присуща только организму человека. Тем более сложным моментом является объективная оценка изменений, которые могут происходить непосредственно в соединительной ткани под действием лекарственных препаратов. Единственно возможный путь преодоления этих проблем – анализ биодоступного материала, каковым является биопсийный материал кожи пациентов, поскольку процедура забора данного материала не сопряжена с угрозой жизни и здоровью пациентов.

В настоящем исследовании была предпринята попытка обосновать применение препаратов магния для коррекции расстройств функции сердца у больных с ПМК как ключевого патогенетического средства, позитивно влияющего на морфофункциональные свойства соединительной ткани. Дизайн исследования подразумевал динамическое исследование РВСТ до начала терапии препаратами магния и после нее.

В качестве объекта для комплексного морфологического анализа РВСТ больных с ПМК были использованы препараты биоптатов кожи. По имеющимся литературным данным правомерно сопоставлять изменения в морфологическом статусе РВСТ в биоптатах кожи с РВСТ миокарда как с позиции системного характера дисплазий соединительной ткани, так и на основе данных об универсальности реактивных изменений однотипных тканей организма разной локализации [14].

Проведенное комплексное гистологическое исследование показало, что в результате лечения препаратами магния пациентов с ПМК происходило изменение архитектоники РВСТ, проявлявшееся в упорядоченности взаиморасположения волокон. Кроме этого увеличивалось содержание аморфного вещества (части матрикса) РВСТ, участвующего в метаболических процессах миокарда.

Рентгеновский микроанализ образцов в сканирующем электронном микроскопе Quanta 200 3D с приставкой EDAX позволяет проводить гистохимические исследования биологических препаратов при условии наличия в реактиве металлов. Следует подчеркнуть, что при этом исследовании возможно одновременное изучение структуры образца и его элементного состава, а при аналогичных методах исследования элементный

состав можно изучить только лишь разрушив образец, например, при плазменной спектрофотометрии. Для доказательства наличия протеогликанов в межклеточных пространствах и количественной оценки его содержания был применен оригинальный метод гистохимической детекции с использованием 1 % водного раствора сульфата меди. Прототипом этой методики являлся метод Энтони. Предварительно этот метод был успешно апробирован на чистых препаратах хондроитинсульфата и гиалуроновой кислоты – основных компонентах межклеточного матрикса РВСТ. Детекция протеогликанов оказалась возможной, поскольку их аминные группы связываются с ионами меди, которые, в свою очередь, было возможным определить при микроструктурном анализе в сканирующем электронном микроскопе. Посредством рентгеновского микроструктурного анализа РВСТ биоптатов кожи, обработанных сульфатом меди, было доказано, что в межклеточных пространствах РВСТ содержатся протеогликаны, их процентное содержание достоверно увеличивалось после лечения препаратами магния примерно в 6 раз. Структурно-функциональная реорганизация РВСТ является определяющим фактором повышения ее диффузионной способности, от которой прямо зависит интенсивность метаболических процессов в миокарде.

В биопсийном материале рентгеновским микроанализом было показано существенное увеличение содержания калия после терапии препаратами магния. Магний этим методом достоверно не определялся. Вместе с тем, по данным литературы соотношение содержания калия и магния в тканях составляет 10:1 [29]. В связи с этим представляется обоснованным утверждать, что при увеличении содержания калия после лечения, увеличивается и содержание магния. Магний является коферментом киназ, в частности АТФ-аз, т.е. «мостиком» между ферментом и субстратом. Поэтому можно утверждать, что назначение препаратов магния пациентам с дисплазиями соединительной ткани является патогенетически обоснованным и направленным на улучшение энергетических и других обменных процессов в миокарде и его стромах.

В литературных данных последних нескольких лет имеются сведения об изменениях эхокардиографических показателей на фоне лечения препаратами магния, трактовка полученных данных не проводилась [17]. Согласно этим данным, после лечения регистрировалось достоверное увеличение конечных систолического и диастолического размеров ЛЖ и его объема в диастолу, при этом фракция выброса не менялась.

Полученные в настоящем исследовании данные относительно изменений линейных и объемных параметров ЛЖ совпадают с результатом, полученным Акатовой Е.В. и соавт. [17]. Вместе с тем, обращает на

себя внимание то, что основной показатель, отражающий диастолическую функцию ЛЖ, а именно, соотношение пиков быстрого диастолического наполнения ЛЖ (V_e , м/сек) и пика активного предсердного наполнения (V_a , м/сек) – E/A после лечения достоверно увеличивался.

Таким образом, совокупность данных, полученных в проведенном исследовании, позволяет утверждать, что препараты магния оказывают положительное влияние на структурно-функциональную организацию РВСТ, улучшая ее эластичность и растяжимость, что в конечном итоге, улучшает релаксацию ЛЖ.

Заключение

С учетом системного характера недифференцированного типа дисплазии соединительной ткани у пациентов с ПМК представляется правомерным экстраполировать реактивные изменения РВСТ кожи на РВСТ миокарда при назначении оротата магния. Морфологические изменения РВСТ у пациентов с ПМК при

применении оротата магния заключаются в увеличении объема аморфной части матрикса, упорядочении взаиморасположения волокон и в увеличении содержания протеогликанов. В комплексе эти изменения указывают на реорганизацию архитектоники РВСТ и улучшение ее метаболического статуса. При приеме пациентами оротата магния достоверно увеличилось содержание калия в соединительной ткани. Результатом применения оротата магния (Магнерот®) у пациентов с ПМК явилось улучшение параметров внутрисердечной гемодинамики и диастолической функции ЛЖ при отсутствии изменений его инотропной функции. В основе функциональных изменений лежало улучшение диффузионной способности соединительной ткани и ее архитектоники, определяющей улучшение ее эластичности и растяжимости.

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

Литература

- Baker P, Bansal G, Boudoulas H. et al. Floppy mitral valve chordae tendineae: histopathologic alterations. *Hum Pathology* 1998; 19(5): 507-512.
- Barlow J.B. Mitral valve billowing and prolapse – an overview. *Aust NZJ Med* 1992; 22 (Suppl 5): 541-549.
- Belyaeva L.M., Khrustaleva E.K. Cardiovascular disease in children and adolescents: A practical guide. Minsk: Vysheysaya shkola; 2003. Russian (Беляева Л.М., Хрусталева Е.К. Сердечно-сосудистые заболевания у детей и подростков: Практическое руководство. Минск: Вышэйшая школа; 2003).
- Klemenov A.V. The primary mitral valve prolapse. M.: Interika; 2006. Russian (Клеменов А.В. Первичный пролапс митрального клапана. М.: Интерика; 2006).
- Lichodziejewska B, Klos J, Rezler J. Clinical symptoms of mitral valve prolapse are related to hypomagnesemia and attenuated by magnesium supplementation. *Am J Cardiol* 1997; 76(6):768-772.
- Pedersen H.D, Mow T. Hypomagnesemia and mitral valve prolapse in Cavalier King Charles spaniels. *Zentralbl Veterinarmed A* 1998; 45(10):607-614.
- Kitlinski M, Konduracka E, Piwowarska. Evaluation of magnesium cation levels in serum of patients with mitral valve prolapse syndrome. *Folia Med Cracov* 2000; 41(3-4):17-24.
- Surakova T.V., Zhidomorov N.Yu., Grishina T.R., i dr. Effect of magnesium orotate on the regeneration of the skin. *Russkiy Meditsinskiy Zhurnal* 2012; 20 : (11) :575-581. Russian (Суракова Т.В., Жидоморов Н.Ю., Гришина Т.Р., и др. Влияние оротата магния на регенерацию кожи. Русский Медицинский Журнал 2012; 20 : (11) :575-581).
- Basargina E.N. Connective tissue dysplasia syndrome heart disease in children. *Voprosy Sovremennoy Pediatrii* 2008; 1 (7): 1-4. Russian (Басаргина Е.Н. Синдром дисплазии соединительной ткани сердца у детей. Вопросы Современной Педиатрии 2008; 1 (7): 1-4).
- Domnitskaya T.M., D'yachenko A.V., Kupriyanova O.O., Domnitskiy M.V. The clinical significance of the use of magnesium orotate in adolescents with connective tissue dysplasia syndrome of heart. *Kardiologiya* 2005; 45(3):76-81. Russian (Домницкая Т.М., Дьяченко А.В., Куприянова О.О., Домницкий М.В. Клиническое значение применения магния оротата у подростков с синдромом дисплазии соединительной ткани сердца. Кардиология 2005; 45(3):76-81).
- Rozendorff K. Fundamentals of Cardiology. Principles and Practice. 2nd ed. Lviv: Meditsina svitu; 2007. Russian (Розендорфф К. Основы кардиологии. Принципы и практика. 2-е изд. Львов: Медицина свиту; 2007).
- Patuchenko O.Yu., Hloponin P.A. Process of the cardiomyogenesis in the human embryonic period. *Morphology* 2003; (1): 50-54. Russian (Патученко О.Ю. Хлопонин П.А. Процессы кардиомиогенеза в зародышевом периоде развития человека. Морфология 2003; (1): 50-54).
- Bratus' V.V., Gavriash A.S. Structure and function of the cardiovascular system. Kiev: Morion; 2008. Russian (Братусь В.В., Гавриаш А.С. Структура и функции сердечно-сосудистой системы. Киев: Морин; 2008).
- Kovalenko V.N. Guidelines for cardiology. Kiev: Morion; 2008. Russian (Коваленко В.Н. Руководство по кардиологии. Киев: Морин; 2008).
- Cole W., Chan D., Hickey A. et al. Collagen composition of normal and mixomatous human mitral heart valves. *Biochim J* 1984; 219(2):451-460.
- Avtandilov A.G., Manizer E.D. Mitral valve prolapse and its complications. Diagnosis, treatment, examination. Moscow: Novik; 2009. Russian (Автандилов А.Г. Манизер Е.Д. Проплапс митрального клапана и его осложнения. Диагностика, лечение, экспертиза. Руководство. М.: Новик; 2009).
- Akatova E. V., Martynov A.I., Nikolin O.P. results long-term treatment of magnesium orotate patients with mitral valve prolapse. *Cardiovascular Therapy and Prevention* 2012; (3): 30-5. Russian (Акатова Е. В., Мартынов А.И., Николлин О. П. Результаты длительной терапии оротатом магния пациентов с пролапсом митрального клапана. Кардиоваскулярная Терапия и Профилактика 2012; 3: 30-5).
- Disse S., Abergei E., Derrebi A. et al. Mapping of the first locus for autosomal dominant myxomatous mitral valve prolapse to chromosome 16p11.2 – p. 12.1. *Am J Hum Genet* 1999; 65(5):1242-51.
- Elin R.J. Overview of problems in the assessment of magnesium salts. *Magnesium in cellular processes and medicine*. Basel: Karger; 1977.
- Durlach J., Durlach V., Rayssiguier Y. et al. Magnesium and blood pressure. *Magnes Res* 1992; 5:147-53.
- Na L.L., Davies S.E., Ameen H. Intracellular free magnesium levels in vascular smooth muscle and striated muscle cells of the spontaneously hypertensive rat. *Metabolism* 1992; 41:772-7.
- Dzeranova K. M., Avtandilov A.G., Vertkina N.V. The influence of drugs on the physical performance of magnesium in young people with mitral valve prolapse: Results of comparative study. *Rational Pharmacother Card* 2012; 8(6): 752-5. Russian (Дзеранова К. М., Автандилов А.Г., Верткина Н.В. Влияние препаратов магния на физическую работоспособность у молодых людей с пролапсом митрального клапана: результаты несравнительного исследования. Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии 2012; 8(6): 752-5).
- Zemtsovskiy E.V. Dysplastic phenotypes. *Dysplastic heart. Analytical Review*. St. Petersburg: Ol'ga; 2007. Russian (Земцовский Э.В. Диспластические фенотипы. Диспластическое сердце. Аналитический обзор. СПб.: Ольга; 2007).
- National guidelines for the diagnosis and treatment of inherited disorders of connective tissue. *Cardiovascular Therapy and Prevention* 2009; 8(6) suppl 5:1-24. Russian (Национальные рекомендации по диагностике и лечению наследственных нарушений соединительной ткани. Кардиоваскулярная Терапия и Профилактика 2009; 8(6) приложение 5:1-24).
- Volkova O.V., Eletskiy Yu.K. Fundamentals of histology and histological techniques. Moscow: Meditsina; 1982. Russian (Волкова О.В., Елецкий Ю.К. Основы гистологии и гистологической техники. М.: Медицина; 1982).
- Avtandilova G.G. Morphometry in pathology. Moscow: Meditsina; 1973. Russian (Автандилова Г.Г. Морфометрия в патологии. М.: Медицина; 1973).
- Pirs E. Histochemistry. Moscow: IL; 1962. Russian (Пирс Э. Гистохимия. М.: ИЛ; 1962).
- Gerkhardt F. Methods of bacteriology. Volume 1. Moscow: Mir; 1984. Russian (Герхардт Ф. Методы бактериологии. Том 1. М.: Мир; 1984).
- Richard A. Reinhart, Steven K. Broste et al. Relation between Magnesium and Potassium Concentrations in Myocardium, Skeletal Muscle and Mononuclear Blood Cells. *Clinical chemistry* 1992; 38(12):2444-8.

Поступила: 14.06.2013
Принята в печать: 08.07.2013

СРАВНИТЕЛЬНАЯ ОЦЕНКА ПРЯМЫХ ЗАТРАТ НА ПОДГОТОВКУ ПАЦИЕНТОВ С ФИБРИЛЛЯЦИЕЙ ПРЕДСЕРДИЙ К ПЛАНОВОЙ КАРДИОВЕРСИИ С ИСПОЛЬЗОВАНИЕМ ДАБИГАТРАНА И ВАРФАРИНА В РЕАЛЬНОЙ КЛИНИЧЕСКОЙ ПРАКТИКЕ

Л.Е. Кувшинова^{1*}, Н.В. Фурман¹, П.В. Долотовская¹, Я.П. Довгалецкий^{1,2}

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

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

Цель. Сравнить прямые медицинские затраты при подготовке пациентов с фибрилляцией предсердий (ФП) к проведению плановой кардиоверсии (КВ) при лечении варфарином и дабигатраном

Материал и методы. Проведено открытое нерандомизированное исследование прямых медицинских затрат (стоимость препарата; затраты на контроль международного нормализованного отношения (МНО) в условиях поликлиники; затраты на визиты к кардиологу при подготовке к КВ). Включено 62 пациента с персистирующей неклапанной ФП (продолжительность пароксизма аритмии более 48 ч), которые последовательно обратились за медицинской помощью и в отношении которых было принято решение о КВ в плановом порядке. 32 пациента получали варфарин, а 30 – дабигатран. По основным клиническим показателям и риску тромбоэмболических осложнений (ТЭО) по шкале CHA₂DS₂-VASc группы были сопоставимы.

Результаты. Длительность от начала лечения до проведения КВ в группе дабигатрана составила 21±2 дней, а в группе варфарина 30,5±4,5 дней (p<0,05). В среднем затраты на визиты к специалисту составили 3720 руб. в группе варфарина и 744 руб. в группе дабигатрана (p<0,05), а затраты на препарат 53,63 руб. и 1172,01 руб. соответственно (p<0,05). Затраты на лабораторный контроль МНО в группе варфарина составили 3058 руб. Совокупные затраты на одного больного в среднем в группе варфарина составили 6831,63 руб., в группе дабигатрана – 1916,01 руб. (p<0,05).

Заключение. В реальной клинической практике выбор дабигатрана для профилактики ТЭО у больных неклапанной ФП при подготовке к плановой КВ может существенно снизить прямые затраты на лечение по сравнению с варфарином. Применение дабигатрана уменьшает время от принятия решения о плановой КВ и начала анти тромботической терапии до проведения КВ.

Ключевые слова: фибрилляция предсердий, кардиоверсия, варфарин, дабигатран, затраты, контроль ритма.

Рациональная фармакотерапия в кардиологии 2013;9(4):398–403

Comparison of direct costs of dabigatran and warfarin therapy in patients with non-valvular atrial fibrillation during preparation for elective cardioversion in the real clinical practice

L.E. Kuvshinova^{1*}, N.V. Furman¹, P.V. Dolotovskaya¹, Ya.P. Dovgalevsky^{1,2}

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

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

Aim. To compare direct medical costs of dabigatran and warfarin therapy in patients with non-valvular atrial fibrillation (NVAF) during preparation for elective cardioversion.

Material and methods. An open non-randomized study was conducted to evaluate direct medical costs (cost of drug, cost of the international normalized ratio (INR) adjustment in outpatient clinic, cost of visits to cardiologist). Patients (n=62) with persistent NVAF (AF paroxysm duration > 48 hours) were enrolled. All of them requested medical assistance and were decided to perform an elective cardioversion. The patients received warfarin (n=32) or dabigatran (n=30). The patients of the both groups were similar in the main clinical characteristics and thromboembolic risk levels according to CHA₂DS₂-VASc scale.

Results. Treatment duration before elective cardioversion was 21±2 and 30.5±4.5 days for dabigatran and warfarin groups, respectively (p<0.05). Average costs of visits to cardiologists were 3,720 and 744 RUB in warfarin and dabigatran groups, respectively (p<0.05), and drug costs were 53.63 and 1,172.01 RUB, respectively (p<0.05). The costs of laboratory INR monitoring were 3,058 RUB in warfarin group. Total costs per patient were 6,831.63 and 1,916.01 RUB in warfarin and dabigatran groups, respectively (p<0.05).

Conclusion. In the real clinical practice in patients with NVAF dabigatran antithromboembolic therapy substantially reduces direct medical costs in comparison with warfarin therapy during preparation for elective cardioversion. Dabigatran therapy reduces time from the decision of elective cardioversion and antithromboembolic therapy start to cardioversion performance.

Key words: atrial fibrillation, cardioversion, warfarin, dabigatran, costs, rhythm control.

Ration Pharmacother Cardiol 2013;9(4):398–403

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author): l.e.kuvshinova@gmail.ru

По данным эпидемиологических исследований фибрилляция предсердий (ФП) является наиболее

распространенной аритмией в современной популяции. Данная аритмия ассоциируется с повышением заболеваемости и смертности, существенно увеличивая риск развития инсульта, хронической сердечной недостаточности, снижая качество жизни. Распространенность ФП увеличивается с возрастом, достигая в возрастной группе старше 80 лет 6-8% [1-8]. В аспекте увеличения продолжительности жизни и «старением» населения в развитых странах распространенность ФП продолжает неуклонно расти, вместе с этим прогрессивно увеличиваются экономические затраты, связанные с этим заболеванием [9, 10].

Сведения об авторах:

Кувшинова Лидия Евгеньевна – аспирант Саратовского НИИ кардиологии

Фурман Николай Викторович – к.м.н., зав. лабораторией неотложной кардиологии того же института

Долотовская Полина Владимировна – к.м.н., н.с. той же лаборатории

Довгалецкий Яков Павлович – д.м.н., профессор кафедры факультетской терапии лечебного факультета Саратовского ГМУ им. В.И. Разумовского; зам. директора Саратовского НИИ кардиологии

В современных условиях актуальны не только клинические преимущества новых методов лечения, но и экономическая эффективность того или иного метода диагностики и лечения применительно к конкретному заболеванию или состоянию у определённой категории больных [11, 12]. Использование более дешёвых, но менее эффективных лекарственных средств может сопровождаться ростом затрат на лечебный процесс вследствие удлинения сроков лечения, увеличения частоты осложнений и потребности в дополнительной терапии.

В последние годы в практику врача активно входят все новые методы лечения ФП, клинические преимущества и эффективность которых подтверждаются в крупных исследованиях. Так, за последнее время значительно пополнился арсенал препаратов для проведения антитромботической терапии (АТТ) с целью профилактики тромбоэмболических осложнений (ТЭО) ФП. Новые оральные антикоагулянты (НОАК) хотя и обладают клиническим преимуществом перед варфарином, однако их применение сопряжено с увеличением стоимости лечения, что не может не играть роль при выборе той или иной стратегии лечения [13-16] в условиях ограниченности ресурсов системы здравоохранения.

Одним из НОАК, вошедших в российские и зарубежные рекомендации по лечению ФП, стал дабигатран [4-6, 17]. Несмотря на высокую стоимость дабигатрана и увеличение прямых затрат на лечение, его применение является более экономически выгодным, чем использование варфарина [18-28]. Однако затраты на лечение больных ФП и их структура могут существенно отличаться в различных странах [9].

В России оценивалась и фармакоэкономическая эффективность дабигатрана по сравнению с варфарином, а также по сравнению с комбинацией аспирина и клопидогрела у пациентов с неклапанной ФП. Полученные результаты согласуются с зарубежными данными [29-31]. В частности, показано, что совокупные прямые медицинские затраты на проведение профилактики и лечение осложнений при ФП меньше при лечении варфарином, в то время как не прямые затраты оказываются меньше в случае лечения дабигатраном [29, 30]. Ожидается, что применение дабигатрана будет способствовать снижению социально-экономического бремени ФП.

Несмотря на доказанную клиническую эффективность дабигатрана при проведении кардиоверсии (КВ) [32], а также то, что дабигатран, согласно существующим клиническим рекомендациям, единственный НОАК, который может использоваться как альтернатива варфарину при проведении КВ [4-6, 17], встаёт вопрос об экономической целесообразности его применения.

Не следует забывать, что все перечисленные данные получены в многоцентровых клинических исследованиях, а в настоящее время известно, что данные исследований отражают состояние «идеальной» ото-

бранной популяции больных с выбранной патологией, к тому же получающих более персонализированную помощь и высококомплаентных. Особенности лечения в реальной практике зачастую отличаются в зависимости от региональных особенностей.

Цель исследования – сравнительная оценка прямых затрат на подготовку больных ФП к проведению плановой КВ при использовании дабигатрана и варфарина в реальной клинической практике на примере Саратовского НИИ кардиологии.

Материал и методы

В задачи исследования входило произвести оценку прямых медицинских затрат при подготовке больных ФП к проведению плановой КВ при лечении варфарином и дабигатраном.

В открытое нерандомизированное исследование были включены 62 пациента с персистирующей неклапанной ФП и продолжительностью пароксизма аритмии более 48 часов, которые последовательно обратились за медицинской помощью, и по которым было принято решение о восстановлении синусового ритма в плановом порядке. В исследование не включались больные с противопоказаниями к антикоагулянтной терапии варфарином или дабигатраном и те, у кого восстановление синусового ритма было нецелесообразным.

Группу дабигатрана составили пациенты (n=30), отказавшиеся от приема варфарина. Основной причиной отказа от приема варфарина было нежелание пациента часто сдавать венозную кровь для контроля МНО. Группу варфарина составили 32 пациента.

Анализ прямых затрат учитывал:

- стоимость препарата;
- затраты на контроль МНО в условиях консультативной поликлиники;
- затраты на визиты к кардиологу.

Анализ прямых затрат не включал стоимость пребывания больного в стационаре при проведении плановой КВ, чреспищеводной Допплер-ЭХО-КГ, лекарственных препаратов, применяемых при процедуре восстановления синусового ритма в стационаре, врачебных манипуляций при выполнении КВ, так как эти расходы считались тождественными как при применении дабигатрана, так и при использовании варфарина.

Стоимость препаратов была рассчитана как среднеарифметическое их стоимости в аптечной сети региона (Саратов) [<http://health.sarbc.ru/>]. Стоимость препарата оценивалась в расчёте на одного больного на основании терапевтической средней суточной дозы и среднего количества дней, прошедших от первого визита к врачу и принятия решения о тактике контроля ритма до дня кардиоверсии.

Затраты на контроль МНО и на визиты к кардиологу с целью контроля лечения и коррекции дозы вар-

фарина в случае необходимости рассчитывались на основе преискуранта медицинских услуг Саратовского НИИ кардиологии на 2012 г., действовавшего на момент написания статьи, согласно отраслевому стандарту «Клинико-экономические исследования. Общие положения» (ОСТ 91500.14.0001-2002), утверждённого Приказом Минздрава РФ №163 от 27.05.2002 г.

Для статистической обработки данных использовалась статистическая программа Statistica 6.0. Количественные признаки (суточная доза лекарств, количество дней до КВ, количество визитов к специалисту, частота лабораторного контроля МНО) представлены в виде $M \pm SD$. Результаты анализа качественных дискретных признаков представлены в абсолютных (n) и относительных (%) величинах. Для сопоставления групп по количественным признакам использовался критерий Манна-Уитни, по количественным признакам – критерий χ^2 . Различия считали статистически значимыми при $p < 0,05$ [33, 34].

Результаты

Клинико-демографическая характеристика больных представлена в табл. 1.

Группы дабигатрана и варфарина оказались сопоставимыми по основным клинико-демографическим показателям: по полу, среднему возрасту включенных больных, по длительности аритмического анамнеза, по

Таблица 1. Клинико-демографическая характеристика пациентов с ФП и планируемой КВ

Параметр	Варфарин (n=32)	Дабигатран (n=30)
Мужчины, n (%)	18 (56,3)	16 (53,3)
Средний возраст мужчин, лет	63,9 $\pm$ 7,2	62,7 $\pm$ 6,9
Средний возраст женщин, лет	65,8 $\pm$ 8,8	67,6 $\pm$ 9,1
Длительность аритмического анамнеза, лет	4,2 $\pm$ 3,1	4,0 $\pm$ 3,2
Этиология ФП		
Изолированная АГ, n (%)	2 (6,3)	3 (10)
Изолированная ИБС, n (%)	5 (15,6)	3 (10)
ИБС+АГ, n (%)	22 (68,8)	21 (70)
Идиопатическая ФП, n (%)	1 (3,1)	0
Вторичная ФП (на фоне заболеваний щитовидной железы, легочная патология), n (%)	2 (6,3)	3 (10)
ХСН, n (%)	28 (87,5)	25 (83,3)
Риск ТЭО по шкале CHA₂DS₂-VASc (баллы)		
0, n (%)	1 (3,1)	1 (3,3)
1, n (%)	3 (9,4)	2 (6,7)
≥ 2 , n (%)	28 (87,5)	27 (90)
АГ – артериальная гипертензия; ИБС – ишемическая болезнь сердца (стенокардия напряжения, перенесенный инфаркт миокарда); ХСН – хроническая сердечная недостаточность; ТЭО – тромбоемболические осложнения. Данные представлены в виде $M \pm SD$, в абсолютных (n) и относительных величинах (%)		

этиологии ФП. Среди всех больных, включенных в исследование, несколько преобладали мужчины: 56,3% и 53,3% в группах варфарина и дабигатрана, соответственно, однако статистически значимых различий не было выявлено.

Также группы пациентов оказались сопоставимы по уровню индивидуального риска ТЭО по шкале CHA₂DS₂-VASc. Большая часть больных в обеих группах имела высокий риск инсульта (≥ 2 баллов): 87,5% (n=28) и 90% (n=27) в группах дабигатрана и варфарина, соответственно, достоверных различий по уровню индивидуального риска между группами не выявлено.

Количество визитов к кардиологу в группе дабигатрана было меньшим, чем в группе варфарина (табл. 2). Причиной визитов к кардиологу в группе варфарина являлись подбор индивидуальной эффективной дозы и необходимость коррекции дозы варфарина по уровню МНО. В среднем затраты на визиты к специалисту (при стоимости одного визита 372 руб.) составили 3720 руб. при лечении варфарином и 744 руб. при лечении дабигатраном ($p < 0,05$).

В группе лечения варфарином были также рассчитаны затраты на лабораторный контроль МНО при подборе дозы и оценке эффективности и безопасности лечения варфарином. В среднем расходы на лабораторный контроль в условиях консультативной поликлиники составили 3058 руб. на одного пациента.

Среднее количество дней от начала лечения до проведения КВ было значимо меньше в группе больных, получавших дабигатран: 21 $\pm$ 2 дней по сравнению с 30,5 $\pm$ 4,5 в группе варфарина ($p < 0,05$). Это объясняется тем фактом, что с учетом быстрого достижения эффективной концентрации дабигатрана в плазме крови после первого приема, начало 3-нед гипокоагуляции рассчитывалось для этих пациентов с первого дня приема дабигатрана, в то время как в группе варфарина отсчет 3 нед АТТ начинался с момента подбора индивидуальной эффективной дозы (2 последовательных анализа МНО в целевом диапазоне).

Затраты на лекарственный препарат были значительно выше в группе дабигатрана и составили в среднем 1172,01 руб. в расчёте на одного пациента против 53,63 руб. при использовании варфарина ($p < 0,05$).

Основываясь на полученных данных, был произведён расчёт совокупных затрат на подготовку больных к проведению плановой КВ при применении варфарина и дабигатрана. В группе варфарина эта сумма в среднем на одного больного составила 6831,63 руб., в группе дабигатрана – 1916,01 руб. ($p < 0,05$).

Таким образом, по полученным нами результатам мы видим, что применение дабигатрана позволило сэкономить 4915,62 руб. в среднем на одного пациента, что свидетельствует о несомненном фармакоэкономическом

Таблица 2. Распределение прямых затрат при использовании дабигатрана и варфарина

Параметр	Варфарин	Дабигатран	p
Количество визитов, n	10±4	2±0	<0,05
Затраты на визиты к кардиологу*, руб.	3720	744	<0,05
Частота контроля МНО, n	11±5	0	n/o
Затраты на контроль МНО*, руб.	3058	0	n/o
Среднее количество дней от начала лечения до проведения КВ, n	30,5±4,5	21±2	<0,05
Затраты на препарат*, руб.	53,63	1172,01	<0,05
Затраты на подготовку к КВ*, руб.	6831,63	1916,01	<0,05
Разница затрат*, руб.	+4915,62	экономия	
*в среднем на одного пациента, n/o – не оценивалось			

преимущество дабигатрана перед варфарином в качестве орального антикоагулянта для проведения АТТ при подготовке больных ФП к плановой КВ.

Оценка эффективности проводимой профилактики ТЭО не входила в задачи данного клинико-экономического исследования, однако нужно отметить, что всем больным непосредственно в день попытки восстановления синусового ритма была выполнена чреспищеводная Допплер-ЭХОКГ, по результатам которой ни у одного больного не было выявлено признаков внутрисердечного тромбоза. В случае успешного проведения КВ всем больным было рекомендовано продолжить прием ОАК минимум 4 нед или пожизненно в зависимости от индивидуального риска ТЭО.

Обсуждение

На протяжении длительного времени в качестве ОАК были доступны только антагонисты витамина К (АВК), среди которых варфарин наиболее распространен в клинической практике. Применение варфарина сопряжено с трудностями в подборе дозировки, с медленным развитием эффекта, с необходимостью постоянного лабораторного контроля, с выраженным пищевым и лекарственным взаимодействием, повышением риска геморрагических осложнений, что требует значительных усилий и аккуратности в применении как со стороны врача, так и со стороны пациента [35-38].

Важное значение в лечении ФП имеет адекватный режим АТТ при проведении КВ: обязательной является эффективная 3-нед гипокоагуляция перед плановым восстановлением синусового ритма в случае существования эпизода ФП более 48 час, а также продолжение АТТ в течение минимум 4 нед после КВ [4-6, 17]. При использовании АВК подбор индивидуальной эффективной дозы по уровню МНО и последующая 3-нед АТТ со стремлением строго поддерживать МНО в терапевтическом диапазоне увеличивают время подготовки больных к плановой КВ, что, с одной стороны, может привести к повышению риска повторных эпизодов ФП и снижает качество жизни больных [39-41], а с другой – сопряжено с ощутимыми экономическими за-

тратами вследствие необходимости частого лабораторного контроля и частых визитов к врачу для коррекции дозы варфарина.

На смену АВК в последние годы пришли НОАК. Во многих исследованиях их эффективность сопоставлялась с эффективностью варфарина и изучалось их возможное влияние на экономическое бремя ФП [13, 14, 16, 42]. Одним из таких препаратов стал дабигатран. Дабигатран после приема внутрь быстро достигает терапевтической концентрации в плазме крови, применяется в фиксированных дозировках, не требует лабораторного контроля, имеет предсказуемую фармакодинамику и фармакокинетику [43, 44]. При подготовке больных к КВ дабигатран является более удобным препаратом для АТТ по сравнению с варфарином благодаря быстрому началу действия и удобному режиму дозирования в условиях отсутствия необходимости в лабораторном контроле [4-6, 17].

Эффективность дабигатрана при КВ была продемонстрирована в исследовании RE-LY, в рамках которого было произведено 1983 КВ у 1270 пациентов [32], на основании чего одним из показаний к назначению дабигатрана больным ФП стала подготовка к восстановлению синусового ритма [4-6, 17]. Однако работы по сопоставлению прямых затрат на подготовку больных ФП к проведению плановой кардиоверсии при использовании дабигатрана и варфарина не проводились.

При анализе прямых затрат на подготовку больных к плановой КВ в двух группах пациентов, в одной из которых в качестве ОАК использовался варфарин, а в другой – дабигатран, нами были получены данные о значительном фармакоэкономическом преимуществе дабигатрана, в первую очередь, за счет отсутствия необходимости в лабораторном контроле МНО и частых визитов к кардиологу с целью подбора эффективной поддерживающей дозы препарата. В группе дабигатрана прямые затраты на лечение оказались в 3,5 раза меньше по сравнению с группой варфарина.

Согласно зарубежным и российским исследованиям при сравнении фармакоэкономической эффективности дабигатрана и варфарина прямые затраты на

лечение дабигатраном оказывались выше. Это объясняется тем фактом, что в проводимых исследованиях оценивались прямые затраты на дабигатран при проведении длительной, многолетней АТТ. По данным этих исследований при длительном лечении ОАК расходы на закупку препарата, подбор эффективной дозы и контроль МНО были существенно меньшими при применении варфарина, так как за удобство использования дабигатрана приходилось расплачиваться высокой стоимостью препарата. А необходимость в частых консультациях кардиолога и частом контроле МНО исчезает после подбора индивидуальной эффективной дозы варфарина и в дальнейшем перестает составлять существенную часть в структуре прямых затрат на лечение.

При подготовке больных к КВ требуется как можно скорее достичь желаемого уровня гипокоагуляции и определить поддерживающую дозу варфарина, что сопряжено с необходимостью частого проведения анализа МНО и частых визитов к кардиологу, в то время как применение дабигатрана в качестве препарата для АТТ не только не требует лабораторного контроля и экономит время и деньги на визиты к врачу, но и существенно снижает сроки подготовки больных к КВ (почти в 1,5 раза).

Важным показателем, определяющим эффективность АТТ с помощью варфарина, является время нахождения МНО в целевом диапазоне от 2 до 3. Улучшить время пребывания МНО в терапевтическом диапазоне и тем самым увеличить эффективность и безопасность лечения варфарином был призван алгоритм подбора дозы на основании данных фармакогенетики и генотипировании больных. Как показано You J. H. S. с соавт.

[27] вероятность фармакоэкономической эффективности варфарина при использовании достижений фармакогенетики может быть более осязаемой при условии сопоставимости качества жизни больных при применении варфарина и дабигатрана и при достижении времени нахождения МНО в целевом диапазоне более 77%, что в реальной клинической практике, даже с использованием генотипирования, добиться очень трудно.

Полученные нами данные о сокращении сроков лечения на фоне использования дабигатрана согласуются с результатами других исследований, в частности, с недавно опубликованными результатами работы Vorchheimer D.A. с соавт. [45], которые продемонстрировали значительное сокращение сроков пребывания в стационаре при использовании дабигатрана в сравнении со стандартной терапией у больных впервые возникшей ФП.

Заключение

В реальной клинической практике выбор дабигатрана для профилактики ТЭО у больных неклапанной ФП при подготовке к плановому восстановлению синусового ритма может существенно снизить прямые затраты на лечение по сравнению с варфарином. Применение дабигатрана также способно снизить время от момента принятия решения о плановой кардиоверсии и начала АТТ до момента попытки восстановления синусового ритма.

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

Литература

- Benjamin E.J., Levy D., Vaziri S.M. et al. Independent risk factors for atrial fibrillation in a population-based cohort. The Framingham Heart Study. JAMA 1994;271(11):840-4.
- Stewart S., Hart C.L., Hole D.J., McMurray J.J. A population-based study of the long-term risks associated with atrial fibrillation: 20-year follow-up of the Renfrew/Paisley study. Am J Med 2002;113(5):359-64.
- Kirchhof P., Bax J., Blomstrom-Lundquist C. et al Early and comprehensive management of atrial fibrillation: proceedings from the 2nd AFNET/EHRA consensus conference on atrial fibrillation entitled 'research perspectives in atrial fibrillation. Europace 2009;11(7):860-85.
- 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.
- Camm AG, Lip GYH, De Caterina R, et al. 2012 focused update of the ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation. Eur Heart J 2012; 33: 2719-47.
- 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):1144-5
- 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
- Hart R.G., Halperin J.L. Atrial fibrillation and stroke: concepts and controversies. Stroke 2001;32(3):803-8.
- Wolowacz S.E., Samuel M., Brennan V.K. et al The cost of illness of atrial fibrillation: a systematic review of the recent literature. Europace 2011;13(10):1375-85.
- Heemstra H.E., Nieuwlaar R., Meijboom M., Crijns H.J. The burden of atrial fibrillation in the Netherlands. Neth Heart J 2011;19(9):373-8.
- Vorobiev P.A. The clinico-economic analysis in the medical organisation (practical guidance for the persons, making decisions). Standartizing Problems in Public Health Services 2004;(7):83-114. Russian (Воробьев П.А. Клинико-экономический анализ в медицинской организации (практическое руководство для лиц, принимающих решения). Проблемы Стандартизации в Здравоохранении 2004;(7):83-114)
- Rostova H.B., Soloninina A.B. About rational use of medicines. Public Health Services of the Russian Federation 2008; (3):42-44. Russian (Ростова Н.Б., Солонинина А.Б. О рациональном использовании лекарственных средств. Здравоохранение Российской Федерации 2008;(3):42-44)
- Patel M.R., Mahaffey K.W., Garg J. et al ROCKEF AF Investigators. Rivaroxaban versus warfarin in non-valvular atrial fibrillation. N Engl J Med 2011;365(10):883-91.
- Granger C.B., Alexander J.H., McMurray J.J. et al. ARISTOTLE Committees and Investigators. Apixaban versus warfarin in patients with atrial fibrillation. N Engl J Med 2011;365(11):981-92.
- 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.
- Miller C.S., Grandi S.M., Shimony A. et al. Meta-analysis of efficacy and safety of new oral anticoagulants (dabigatran, rivaroxaban, apixaban) versus warfarin in patients with atrial fibrillation. Am J Cardiol 2012;110(3):453-60.
- Sulimov VA, Golitsyn SP, Panchenko, EP, et al. Diagnosis and treatment of atrial fibrillation, 2012. RCS, RSSA and ACVS Recommendations. Issue 2. Available at: http://scardio.ru/content/Guidelines/Recommendations_fibrillyaciya_predserdii_2012.pdf. Date of access: 28.06.2013. Russian (Сулимов В.А., Голицын С.П., Панченко Е.П., и др. Диагностика и лечение фибрилляции предсердий 2012. Рекомендации РКО, ВНОА и АССХ. Выпуск 2. Доступно на: http://scardio.ru/content/Guidelines/Recommendations_fibrillyaciya_predserdii_2012.pdf. Дата доступа: 28.06.2013).
- Davidson T., Husberg M., Janzon M. et al. Cost-effectiveness of dabigatran compared with warfarin for patients with atrial fibrillation in Sweden. Eur Heart J 2013;34(3):177-83.
- Shah S.V., Gage B.F. Cost-effectiveness of dabigatran for stroke prophylaxis in atrial fibrillation. Circulation 2011;123(22):2562-70.
- Pletscher M., Plessow R., Eichler K., Wieser S. Cost-effectiveness of dabigatran for stroke prevention in atrial fibrillation in Switzerland. Swiss Med Wkly 2013;143:w13732.
- Wouters H., Thijs V., Annemans L. Cost-effectiveness of dabigatran etexilate in the prevention of stroke and systemic embolism in patients with atrial fibrillation in Belgium. J Med Econ 2013;16(3):407-14.
- González-Juanatey J.R., Álvarez-Sabin J., Lobos J.M. et al. Cost-effectiveness of dabigatran for stroke prevention in non-valvular atrial fibrillation in Spain. Rev Esp Cardiol (Engl Ed) 2012;65(10):901-10.

23. Adcock A.K., Lee-Iannotti J.K., Aguilar M.I. et al. Is dabigatran cost effective compared with warfarin for stroke prevention in atrial fibrillation? A critically appraised topic. *Neurologist* 2012;18(2): 102-7.
24. Pan F., Hernandez L., Ward A. Cost-effectiveness of stroke treatments and secondary preventions. *Expert Opin Pharmacother* 2012; 13(12):1751-60.
25. McKeage K. Dabigatran etexilate: a pharmacoeconomic review of its use in the prevention of stroke and systemic embolism in patients with atrial fibrillation. *Pharmacoeconomics* 2012;30(9):841-55.
26. Kamel H., Johnston S.C., Easton J.D., Kim A.S. Cost-effectiveness of dabigatran compared with warfarin for stroke prevention in patients with atrial fibrillation and prior stroke or transient ischemic attack. *Stroke* 2012;43(3):881-3.
27. You J.H., Tsui K.K., Wong R.S., Cheng G. Cost-effectiveness of dabigatran versus genotype-guided management of warfarin therapy for stroke prevention in patients with atrial fibrillation. *PLoS One* 2012;7(6):e39640.
28. Atay J.K., Fiumara K., Piazza G. et al Hospital budget implications of substituting dabigatran for warfarin in an anticoagulation service. *Clin Appl Thromb Hemost* 2012;18(2):181-4.
29. Belousov J.B., Mareev V. JU, Javelov I.S., etc. the Pharmacoeconomic analysis of efficiency of a dabigatran etexilate at patients with nonvalvular atrial fibrillation. *Kardiologiya* 2012; (1): 44-51. Russian (Белоусов Ю.Б., Мареев В.Ю., Явелов И.С. и др. Фармакоэкономический анализ эффективности дабигатрана этексилата у пациентов с неклапанной фибрилляцией предсердий. *Кардиология* 2012; (1): 44-51).
30. Belousov J.B., Mareev V. JU, Javelov I.S., Belousov D. JU. The clinico-economic analysis of efficacy of a dabigatran etexilate in comparison with warfarin in aspect of preventive maintenance of cardiovascular complications at patients with nonvalvular atrial fibrillation. *Rational Pharmacother Card* 2012; (1): 37-44. Russian (Белоусов Ю.Б., Мареев В.Ю., Явелов И.С., Белоусов Д.Ю. Клинико-экономический анализ эффективности дабигатрана этексилата в сравнении с варфарином в аспекте профилактики сердечно-сосудистых осложнений у пациентов с неклапанной фибрилляцией предсердий. *Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии* 2012; (1): 37-44)
31. Zatejshchikov D.A., Isaeva M. JU. Questions of the organisation of treatment by anticoagulants. *Clinical Practice* 2012; (3): 51-62. Russian (Затейщиков Д.А., Исаева М.Ю. Вопросы организации лечения антикоагулянтами. *Клиническая Практика* 2012; (3): 51-62)
32. 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.
33. Rebrova O. Ju. Statistical analysis of the medical data. Application of a package of applied programs STATISTICA. Moscow: Media Sphera; 2002. Russian (Реброва. О.Ю. Статистический анализ медицинских данных. Применение пакета прикладных программ STATISTICA. М.: Медиа Сфера; 2002).
34. Fletcher P, Wagner E. *Clinical epidemiology. Evidence based medicine principles*. Moscow: Media Sphere; 1998. Russian (Флетчер П., Вагнер Э. *Клиническая эпидемиология. Основы доказательной медицины*. М.: Медиа Сфера; 1998).
35. 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.
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;24:1455-8.
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(Suppl. 6):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. Suman-Horduna I., Roy D., Frasure-Smith N. et al AF-CHF Trial Investigators. Quality of life and functional capacity in patients with atrial fibrillation and congestive heart failure. *J Am Coll Cardiol* 2013;61(4):455-60.
40. Henrard V., Ducharme A., Khairy P. et al for the AF-CHF investigators. Cardiac remodeling with rhythm versus rate control strategies for atrial fibrillation in patients with heart failure: Insights from the AF-CHF echocardiographic sub-study. *Int J Cardiol* 2011. Epub ahead of print
41. Simantirakis E.N., Koutalas E.P., Vardas P.E. Arrhythmia-induced cardiomyopathies: the riddle of the chicken and the egg still unanswered? *Europace* 2012;14(4):466-73.
42. Lee S., Mullin R., Blazawski J., Coleman C.I. Cost-effectiveness of apixaban compared with warfarin for stroke prevention in atrial fibrillation. *PLoS One* 2012;7(10):e47473.
43. Stangier J., Rathgen K., Stahle 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
44. Di Nisio M., Middeldorp S., Buller H.R. Direct thrombin inhibitors. *N Engl J Med* 2005;353:1028-1040
45. Vorchheimer D.A., Lee J., Muller S. et al Dabigatran versus Standard Antithrombotic Therapy for New Onset Nonvalvular Atrial Fibrillation: Impact on Hospital Length of Stay. *J Am Coll Cardiol* 2013;61(10S): 10-13.

Поступила: 01.07.2013

Принята в печать: 01.07.2013

ЗНАЧЕНИЕ ФАРМАКОГЕНЕТИЧЕСКОГО ТЕСТИРОВАНИЯ ПО CYP2C19 ДЛЯ ПЕРСОНАЛИЗАЦИИ ПРИМЕНЕНИЯ АНТИАГРЕГАНТОВ В КАРДИОЛОГИЧЕСКОЙ ПРАКТИКЕ

К.Б. Мирзаев¹, Д.А. Сычев^{1,2*}, Д.А. Андреев¹, А.Б. Прокофьев^{1,2}

¹ Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова. 119991, Москва, ул. Трубецкая, 8, стр. 2

² Центр клинической фармакологии Научного центра экспертизы средств медицинского применения Минздрава России. 127051, Россия, Москва, Петровский бульвар, 8

Рассматривают клиническое значение генетического полиморфизма CYP2C19, ассоциированного с нарушением образования активного метаболита клопидогрела, для эффективности и безопасности данного препарата у пациентов кардиологического профиля. Обсуждают тактику выбора антиагрегантов по результатам фармакогенетического тестирования пациентов по CYP2C19, а также показания для применения подобного подхода в клинической практике, что должно повысить эффективность и безопасность лечения.

Ключевые слова: резистентность к клопидогрелу, фармакогенетика, CYP2C19.

Рациональная фармакотерапия в кардиологии 2013;9(4):404–408

The significance of pharmacogenetic CYP2C19 testing for personalization of the antiplatelet therapy in cardiology practice

K.B. Mirzaev¹, D.A. Sychev^{1,2*}, D.A. Andreev¹, A.B. Prokofiev^{1,2}

¹ I.M. Sechenov First Moscow State Medical University. Trubetskaya ul. 8-2, Moscow, 119991 Russia

² Center for Clinical Pharmacology, Research Center for Evaluation of Medical Products. Petrovsky boul. 8, Moscow, 127051 Russia

The clinical significance of CYP2C19 genetic polymorphism, associated with the violation of the formation of the active clopidogrel metabolite, for efficacy and safety of this drug in cardiology practice is discussed. Approaches to antiplatelet agent choice according to pharmacogenetic CYP2C19 testing, as well as the indications for this approach use in clinical practice are presented. Consideration of these testing results should increase the efficacy and safety of antiplatelet treatment.

Key words: resistance to clopidogrel, pharmacogenetics, CYP2C19.

Ration Pharmacother Cardiol 2013;9(4):404–408

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

Введение

Межиндивидуальная чувствительность к лекарственным средствам (ЛС), влияющая на эффективность и безопасность фармакотерапии, остается серьезной проблемой на современном этапе развития медицины. Одним из основных источников таких межличностных различий является генетически детерминированное изменение активности ферментов системы биотрансформации ЛС и ксенобиотиков – изоферментов цитохрома P450 (CYP). Цитохром P450 был впервые описан в 1958 г. М. Klingenberg [1] и D. Garfinkel [2]. Основными изоферментами цитохрома P-450, участвующими в биотрансформации ЛС и детоксикации ксенобиотиков, являются CYP1A2, CYP2C9, CYP2C19,

CYP2D6, CYP2E1 и CYP3A4. Изменение нуклеотидной последовательности в генах, кодирующих изоферменты CYP, приводит к образованию функционально дефектных вариантов изоферментов или, наоборот, вариантов с высокой активностью. В результате, генетический полиморфизм изоферментов CYP может модулировать плазменные концентрации ЛС и тем самым стать причиной «неадекватного» фармакологического ответа в виде неблагоприятных побочных реакций (НПР). В случае применения пролекарства результатом станет неэффективность лечения из-за образования недостаточного количества активного метаболита, с соответствующими клиническими последствиями [3].

CYP2C9 и клопидогрел

CYP2C19 – один из основных изоферментов, участвующих в биотрансформации многих ЛС в организме человека (клопидогрела, барбитуратов, диазепама, лансопразола, нелфинавира, клоназепама, циклофосамида, омепразола и др.) [4]. Именно CYP2C19 является основным ферментом, участвующим в превращении клопидогрела (представляет собой пролекарство) в активный метаболит, который собственно и обладает антиагрегантным действием. Именно активный метаболит клопидогрела препятствует тромбоцитарной агрегации, посредством ингибирования свя-

Сведения об авторах:

Мирзаев Карин Бадавинович – студент 6 курса Первого МГМУ им. И.М. Сеченова

Сычев Дмитрий Алексеевич – д.м.н., профессор кафедры клинической фармакологии и пропедевтики внутренних болезней Первого МГМУ им. И.М. Сеченова; главный научный сотрудник Центра клинической фармакологии НЦ ЭСМП МЗ РФ

Андреев Денис Анатольевич – д.м.н., профессор кафедры неотложной кардиологии Первого МГМУ им. И.М. Сеченова

Прокофьев Алексей Борисович – д.м.н., профессор кафедры клинической фармакологии и пропедевтики внутренних болезней Первого МГМУ им. И.М. Сеченова, зам. директора Центра клинической фармакологии НЦ ЭСМП МЗ РФ

зывания аденозиндифосфата (АДФ) с рецепторами на поверхности тромбоцитов. Согласно рекомендациям Европейского общества кардиологов [5, 6], при отсутствии противопоказаний, клопидогрел назначается в следующих случаях:

- Инфаркт миокарда (ИМ) с подъемом сегмента ST и последующее чрескожное коронарное вмешательство (ЧКВ) (IA)
- ИМ с подъемом сегмента ST без ЧКВ (IIC)
- ИМ без подъема сегмента ST (IA)
- ИМ без подъема сегмента ST и последующее чрескожные вмешательства (ЧКВ) (IB)
- Непереносимость аспирина (I B)

Эффективность двойной антиагрегантной терапии при остром коронарном синдроме (ОКС) доказана в нескольких крупных рандомизированных клинических исследованиях. Так, в исследовании CURE [7], куда было включено 12562 больных с ОКС без подъема сегмента ST, пациенты получали клопидогрел (75 мг) + ацетилсалициловую кислоту (АСК) (75-325 мг), либо только АСК (75-325 мг) на срок от 9 до 12 мес. В результате, в группе больных, принимающих клопидогрел, наблюдалось статистически значимое снижение частоты нефатального ИМ, инсульта и смерти от сердечно-сосудистых причин (ССП) (9,3% против 11,4%; $p < 0,001$). Однако в группе клопидогрела наблюдалось повышение частоты кровотечений (3,7% против 2,7%; $p = 0,001$). Аналогичные результаты получены в исследовании COMMIT [8] на 45000 больных с ИМ преимущественно с подъемом сегмента ST. Добавление клопидогрела к терапии АСК сопровождалось снижением риска нефатального ИМ, инсульта и смерти от СПС на 9,0% ($p = 0,002$). Несмотря на явную эффективность и пользу от применения клопидогрела, нельзя оставить без внимания факт относительно высокой частоты НПР и значительного межличностного различия ответа на фармакотерапию. Так, геморрагические осложнения составили 28% (130 из 460) всех сообщений связанных с НПР при применении клопидогрела [9]. Из препаратов, способных вызвать кровотечение (антикоагулянты, тромболитики, антиагреганты, нестероидные противовоспалительные средства), в 21 % случаев больные принимали только клопидогрел. При этом частота летальных исходов составила 14% [10]. А в исследовании CAPRIE было показано, что добавление клопидогрела к аспирину увеличивает риск опасных для жизни кровотечений в 2 раза (1,3% против 2,6%; $p < 0,001$). Кроме того, при применении клопидогрела могут наблюдаться такие осложнения, как агранулоцитоз, аллергические реакции, тромбоцитопения, тромбоцитопеническая пурпура, а повторные тромбозы, несмотря на терапию в стандартной, дозе могут встречаться до 15% [9].

Полиморфизм CYP2C19 и фармакологический ответ у пациентов кардиологического профиля

Описанные НПР могут быть обусловлены изменением фармакокинетики и фармакодинамики клопидогрела вследствие генетических особенностей пациента. К таким генетическими факторам относятся полиморфизм следующих генов: CYP – кодирующий одноименные ферменты системы цитохрома P-450 (CYP2C19 [11], CYP3A4 [12]), MDR1 (ABCB1) – кодирующий кишечный транспортер P-гликопротеин [13, 14], ITGB3 – кодирующий аминокислотную последовательность белковой молекулы тромбоцитарного рецептора фибриногена [15] и др. Как указывалось выше, клопидогрел является пролекарством, требующим биоактивации для реализации антиагрегантного эффекта. После абсорбции ~85% препарата превращается под воздействием карбоксилэстеразы-1 в неактивный метаболит SR 26334. Оставшиеся ~15% подвергаются двухэтапной биотрансформации в печени при участии изоферментов системы цитохромов P-450. На первом этапе, образуется 2-оксо-клопидогрел, на втором – активный метаболит R130964, препятствующий связыванию АДФ с P2Y₁₂-рецепторами на поверхности тромбоцитов. При этом развивается необратимое ингибирование связывания фибриногена с GP IIb/IIIa-рецепторами и снижение АДФ-зависимой агрегации тромбоцитов, что, в конечном счете, угнетает процесс тромбообразования. Наибольший вклад в печеночный метаболизм клопидогрела вносит изофермент CYP2C19. Данный изофермент характеризуется значительным генетическим полиморфизмом, что может послужить причиной изменения фармакокинетики, фармакодинамики и клинической эффективности клопидогрела. Влияние полиморфизма гена CYP2C19 как непосредственно на плазменную концентрацию активного метаболита клопидогрела, так и в целом на клиническую эффективность и безопасность фармакотерапии, была доказана в нескольких крупных исследованиях [16-18]. В мета-анализе, проведенном Mega с соавт. [19] с включением 9685 пациентов, показано значительное повышение риска комбинированной конечной точки в виде сердечно-сосудистой смерти, инфаркта миокарда или инсульта у носителей одной [отношение шансов (ОШ)=1,55; 95% доверительный интервал (ДИ) 1,11-2,27; $p = 0,01$] или двух (ОШ=1,76; 95% ДИ 1,24-2,50; $p = 0,002$) аллелей CYP2C19 со сниженной функциональной активностью по сравнению с носителями нормальных аллелей. Кроме того, отмечалось значительное повышение риска тромбоза стента у носителей, по крайней мере, одной аллели со сниженной функциональной активностью (ОШ=2,67; 95% ДИ 1,69-4,22; $p < 0,0001$). Необходимо отметить, что большинство пациентов, включенных в этот мета-анализ, был подвергнут ЧКВ. В другом мета-анализе, с включением 42016 пациентов, Holmes M.V. с

соавт. [20] пришли к выводу, что нет значимой связи между носительством функционально дефектных аллелей и генотипов CYP2C19 и неблагоприятными сердечно-сосудистыми событиями (ССС) у пациентов, принимающих клопидогрел. Выводы, сделанные авторами, нельзя трактовать однозначно, так как проведенный мета-анализ имеет некоторые ограничения. Во-первых, не проведена оценка гетерогенности популяции, что может привести к смещению полученных результатов. Во-вторых, в мета-анализ включает в себя большое количество пациентов, которым не проводились ЧКВ, в то время как клопидогрел необходим, прежде всего, пациентам, перенесшим ЧКВ (уровень доказательности IA) [21]. Таким образом, перечисленные факторы, на наш взгляд, привели к преждевременным необоснованным выводам.

Агентство по контролю за продуктами питания и лекарственными средствами США (FDA) в 2010 г. внесло изменения в инструкцию по медицинскому применению оригинального препарата (Плавикс), где указано предупреждение о том, что препарат может быть мало эффективен у носителей функционально дефектных аллелей гена CYP2C19 [22]. В 2011 г. в Руководство Европейского Общества Кардиологов (ESC) по лечению пациентов ОКС была включена возможность фармакогенетического тестирования с целью выбора антиагрегантного препарата у некоторых категорий пациентов (уровень доказательности IIB) [21]. Согласно рекомендациям Американской Ассоциации Сердца (АНА)/Американской Коллегии Кардиологов (ACC) фармакогенетическое тестирование оправдано только у пациентов из группы риска развития тромбоза стента (уровень доказательности IIIc) [23].

С целью оценки влияния полиморфизма гена CYP2C19 на частоту неблагоприятных ССС у пациентов, получающих клопидогрел, на сегодняшний день в России проведено несколько исследований, в которых получены неоднозначные результаты.

В исследование, проведенное Комаровом А.Л. с соавт., [24] было включено 399 больных (314 мужчин, средний возраст 58 ± 9 лет) из популяции Москвы и Московского региона, период наблюдения составил 18 мес. Основными критериями включения были: реваскуляризация миокарда, стабильные проявления ИБС, перенесенный эпизод ОКС более мес назад, монотерапия клопидогрелом (75-150 мг), либо клопидогрел+АСК (75-100 мг). При этом 83 пациента получали монотерапию клопидогрелом и 316 – двойную антиагрегантную терапию (ДАТ) (248 принимали клопидогрел 75 мг на протяжении 18 мес и 68 – 150 мг первые 2 мес, далее по 75 мг в/д). Первичные конечные точки: смерть от ССП, ОКС, инсульт, транзиторная ишемическая атака (ТИА), реваскуляризация и случаи кровотечения. Генотипирование по CYP2C19 было проведено у 396 пациентов, из них 316 получали ДАТ. Генотип CYP2C19*1/*1 имели 288

(72,7%), CYP2C19*1/*2 – 101 (25,0 %), CYP2C19*2/*2 – 7 (1,8%) пациентов, а частота аллельного варианта CYP2C19*2 составила 14,5%. В группе больных, принимающих только клопидогрел, носительство, по крайней мере, одной аллели CYP2C19*2(*1/*2+*2/*2) было связано с более высоким риском тромботических осложнений по сравнению с носителями «дикого» генотипа – CYP2C19*1/*1 (27,7% против 3,2%; $p=0,001$). В этой же группе кровотечения наблюдались в 8,0% случаев среди носителей генотипа CYP2C19*1/*1, и ни одного – среди носителей функционально дефектной аллели. В группе ДАТ, тромботические осложнения чаще встречались только у носителей аллели CYP2C19*2, принимавших 75 мг клопидогрела (14,0% против 8,7%). В целом среди 108 носителей полиморфного маркера CYP2C19*2 риск неблагоприятных ССС оказался достоверно выше только у больных с генотипом CYP2C19*2/*2 (ОР=4,9, 95% ДИ: 1,5-16,3; $p=0,003$). А кровотечения в этой же группе достоверно чаще встречались только среди носителей генотипа *1/*1, получавших 150 мг клопидогрела – 9,5% против 0,0 среди носителей других генотипов. Следует отметить, что в данном исследовании достоверное повышение риска неблагоприятных ССС наблюдалось только у больных с генотипом CYP2C19*2/*2, который относительно редко встречается среди этнических групп, проживающих на территории РФ: в среднем среди русских – 2,6%, а среди монголоидов и кавказских народов – по 4,5%.

Таким образом, при оценке целесообразности фармакогенетического тестирования для подбора оптимальной антитромбоцитарной терапии у российских пациентов, немаловажным является определение их этнической принадлежности путем самоидентификации.

В другом исследовании Галявич А.С. с соавт. [25] получили противоположные результаты среди жителей г. Казани. В данное исследование было включено 97 больных с ИМ (24 женщины и 73 мужчины) в возрасте 41-79 лет. Срок наблюдения составил 6 мес, а первичными конечными точками были: смерть от ССП, тромбоз стента, повторный ИМ, повторная госпитализация и желудочно-кишечное кровотечение. 76 (78,4%) пациентов имели генотип CYP2C19*1/*1, 20 (20,6%) – генотип CYP2C19*1/*2 и 1(1%) – генотип CYP2C19*2/*2. Частота аллельного варианта CYP2C19*2 составила 11,3%. Первичные конечные точки наблюдались среди носителей аллели CYP2C19*2 в 10,0% случаев (2 повторные госпитализации). А среди носителей «дикого» генотипа (CYP2C19*1/*1, частота первичных конечных точек составила 9,2% (1,3% – смерть, 2,6% – повторный ИМ, 4,0% – повторные госпитализации и 1,3% – желудочно-кишечное кровотечение).

Несмотря на то, что комбинированные конечные точки чаще встречались среди носителей полиморфного маркера CYP2C19*2, среди них нет ни одной жесткой

первичной конечной точки (смерть от ССП, тромбоз стента, повторный ИМ, кровотечение). На основании полученных данных автор делает вывод, что полиморфизм гена CYP2C19 не влияет на прогноз больных, перенесших ИМ в течении последующих 6 мес.

По полученным результатам, на наш взгляд, преждевременным является вывод об отсутствии влияния полиморфизма гена CYP2C19 на эффективность и безопасность клопидогрела у пациентов с ИМ, что связано с тем, что у данного исследования имеется ряд ограничений. Во-первых, исследование проведено на небольшой выборке пациентов, во-вторых, срок наблюдения пациентов относительно короткий (6 мес).

В исследование Кудзоевой З.Ф. [26] и соавт. было включено 34 пациента с ИБС, перенесших ЧКВ и получающих ДАТ, из которых 22 (64,7%) пациента имели генотип CYP2C19*1/*1, 12 (35,2 %) – генотип CYP2C19*1/*2, а частота аллельного варианта CYP2C19*2 составила 17,6%. Генотип CYP2C19*2/*2 обнаружен не был. АДФ-индуцированную агрегацию тромбоцитов измеряли у всех пациентов при лечении клопидогрелом в стандартной дозе (75 мг/сут), а также – после коррекции терапии в случае выявления медленного аллельного варианта – CYP2C19*2. Доля пациентов с агрегацией тромбоцитов >40%, среди носителей нормального генотипа CYP2C19*1/*1 составила 13,0%, а среди «промежуточных метаболизаторов» (CYP2C19*1/*2) – 66% (p=0,103). После коррекции терапии (увеличение дозы клопидогрела до 150 мг/сут 5 пациентам и замена клопидогрела на тикагрелор 2 пациентам) тромбоцитарная агрегация у всех пациентов оказалась <40%.

Для экстраполяции результатов данного исследования на более широкую популяцию необходимо: увеличить число пациентов, оценить клинические исходы в подгруппах, уточнить метод измерения агрегации тромбоцитов, уточнить этническую принадлежность пациентов, перед коррекцией терапии определять носительство аллельного варианта CYP2C19*17, ассоциированного с повышенным риском кровотечений.

Персонализация применения антиагрегантов на основе фармакогенетического тестирования по CYP2C19

Таким образом, результаты исследований, проведенных на сегодняшний день в РФ, не позволяют однозначно оценить значение носительства полиморфных маркеров гена CYP2C19 для прогноза больных ИБС, принимающих клопидогрел. Для получения более достоверных результатов необходимо проведение качественных исследований с большим числом пациентов. Несмотря на полученные доказательства влияния гена CYP2C19 на частоту неблагоприятных ССС по данным анализа зарубежных и российских исследований,

остается множество нерешенных вопросов в отношении коррекции антиагрегантной терапии клопидогрелом у носителей определенных аллелей гена CYP2C19, а также – в экономической эффективности внедрения фармакогенетического тестирования. В случае выявления аллелей, ассоциированных с риском тромботических осложнений (CYP2C19*2 или CYP2C19*3), возможны следующие варианты коррекции антиагрегантной терапии: 1) увеличение дозы клопидогрела [27], 2) назначение других ингибиторов P2Y₁₂-рецепторов (prasugrel, ticagrelor) [28, 29], 3) добавление к антиагрегантной терапии ингибиторов гликопротеиновых рецепторов тромбоцитов IIb/IIIa [29], 4) добавление к антиагрегантной терапии цилостазола [30].

По мнению большинства экспертов, наиболее целесообразными из перечисленных вариантов являются назначение тикагрелора или прасугрела, либо повышение дозы клопидогрела. В нескольких исследованиях установлено, что назначение клопидогрела в повышенной нагрузочной (900-1200 мг вместо 600 мг) [31, 32] и поддерживающей (150 мг вместо 75 мг) [32] дозах способствует более эффективному подавлению агрегации тромбоцитов и улучшению клинических исходов. Однако имеются данные, что даже при такой дозировке трудно добиться оптимального снижения активности тромбоцитов и уменьшения неблагоприятных ССС [33], к тому же не хватает исследований, подтверждающих долгосрочную эффективность и безопасность такой терапии.

В такой ситуации более приемлемым является назначение другого препарата из группы ингибиторов P2Y₁₂-рецепторов – прасугрела или тикагрелора, в биотрансформации которых CYP2C19 играет или меньшую роль (как в случае с прасугрелом), или вообще не участвует в биотрансформации (как в случае с тикагрелором).

Также доказана экономическая эффективность и целесообразность предварительного генотипирования по CYP2C19 для выбора антитромбоцитарного препарата [35]. Стоимость лечения оценивали при: 1) лечении клопидогрелом после предварительного генотипирования, 2) лечении прасугрелом после генотипирования, 3) лечении клопидогрелом без генотипирования, 4) лечении прасугрелом без генотипирования. При этом после генотипирования клопидогрел назначали быстрым «метаболизаторам» и сверхбыстрым «метаболизаторам», а прасугрел – медленным «метаболизаторам» и промежуточным «метаболизаторам» (носители данных фенотипов резистентны к клопидогрелу). Антиагрегантная терапия, основанная на результатах генотипирования по CYP2C19, оказалась менее дорогостоящей, чем назначение клопидогрела или прасугрела без предварительного генотипирования [35].

Что касается аллельного варианта CYP2C19*17 (ассоциирован с увеличением активности CYP2C19, ускорением превращения клопидогрела в активный мета-

болит), хотя и имеются доказательства его влияния на агрегацию тромбоцитов и частоту кровотечений [36], не разработан единый алгоритм коррекции анти-тромбоцитарной терапии при его выявлении у пациента. Нужны более полноценные крупные исследования для уточнения клинического значения данного аллельного варианта и возможной тактики ведения пациентов в случае выявления его носительства.

Заключение

Таким образом, вопрос выбора оптимального анти-тромбоцитарного препарата для применения у пациентов кардиологического профиля с учетом всех генетических, клинических и конституциональных особенностей больного на сегодняшний день остается дискуссионным. Для его окончательного решения требуется

больше крупных рандомизированных контролируемых исследований. Несмотря на то, что фармакогенетическое тестирование по CYP2C19 не позволяет определять оптимальные терапевтические дозы препаратов у конкретного человека, оно помогает выявлять пациентов, у которых существует высокий риск неэффективности приема антиагрегантов (например, у пациентов с высоким риском тромбоза стентов), у пациентов с высоким риском серьезных неблагоприятных лекарственных реакций, корректировать фармакотерапию для их профилактики, а также – снижать затраты на лечение.

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

Литература

- Klingenberg M. Pigments of liver microsomes. Arch Biochem Biophys 1958;75:376-86.
- Garfinkel D. Studies on pig liver microsomes. Enzymes and pigment composition of different microsomal fractions. Arch Biochem Biophys 1958;77:493-509.
- Evans WE, McLeod HL. Pharmacogenomics--drug disposition, drug targets, and side effects. N Engl J Med 2003;348(6):538-49.
- Goldstein J. A. Clinical relevance of genetic polymorphisms in the human CYP2C subfamily. Br J Clin Pharmacol 2001;52: 349-55.
- Steg PG, James SK, Atar D, et al. ESC Guidelines for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation. Eur Heart J 2012; 33(20): 2569-619.
- Hamm CW, Bassand JP, Agewall S, et al. ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation. Eur Heart J 2011; 32(23): 2999-3054.
- Yusuf S, Zhao F, Mehta SR, et al. 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.
- Chen ZM, Jiang LX, Chen YP, et al. COMMIT (Clopidogrel and Metoprolol in Myocardial Infarction Trial) collaborative group. Addition of clopidogrel to aspirin in 45,852 patients with acute myocardial infarction: randomised placebo-controlled trial. Lancet 2005;366:1607-21.
- Isaacs D, Lander C, McNeil J, et al. Clopidogrel – haemorrhage and haematological disorders. Aust Adv Drug Reactions Bull 2004; 23(4): 14-5.
- Sabatine MS, Cannon CP, Gibson CM, et al. Addition of clopidogrel to aspirin and fibrinolytic therapy for myocardial infarction with ST-segment elevation. N Engl J Med 2005;352(12):1179-89.
- Mega JL, Close SL, Wiviott SD, et al. Cytochrome P-450 polymorphisms and response to clopidogrel. N Engl J Med 2009;360(4):354-62.
- Angiolillo DJ, Fernandez-Ortiz A, Bernardo E, et al. Contribution of gene sequence variations of the hepatic cytochrome P450 3A4 enzyme to variability in individual responsiveness to clopidogrel. Arterioscler Thromb Vasc Biol 2006; 26(8):1895-900.
- Taubert D, von Beckerath N, Grimb G, et al. Impact of P-glycoprotein on clopidogrel absorption. Clin Pharmacol Ther 2006; 80(5):486-501.
- Simon T, Verstuyt C, Mary-Krause M, et al. Genetic determinants of response to clopidogrel and cardiovascular events. N Engl J Med 2009; 360(4):363-375.
- Weiss EJ, Bray PF, Tayback M, et al. A Polymorphism of a Platelet Glycoprotein Receptor as an Inherited Risk Factor for Coronary Thrombosis. N Engl J Med 1996; 334:1090-1094.
- Trenk D, Hochholzer W, Fromm MF, et al. Cytochrome P450 2C19 681G >A polymorphism and high on-clopidogrel platelet reactivity associated with adverse 1-year clinical outcome of elective percutaneous coronary intervention with drug-eluting or bare-metal stents. J Am Coll Cardiol 2008; 51:1925-34.
- Shuldiner AR, O'Connell JR, Gurbel PA et al. Influence of CYP2C19 polymorphism on antiplatelet effects of clopidogrel and long-term recurrent ischemic event occurrence. JAMA 2009; 302:849-58.
- Sibbing D, Stegheer J, Latz W, et al. Cytochrome P450 2C19 loss-of-function polymorphism and stent thrombosis following percutaneous coronary intervention. Eur Heart J 2009; 30 (8): 916-22.
- Mega JL, Simon T, Collet JP et al. Reduced-function CYP2C19 genotype and risk of adverse clinical outcomes among patients treated with clopidogrel predominantly for PCI: a meta-analysis. JAMA 2010;304(16):1821-30.
- Holmes MV, Perel P, Shah T et al. CYP2C19 genotype, clopidogrel metabolism, platelet function, and cardiovascular events: a systematic review and meta-analysis. JAMA 2011;306(24):2704-14.
- Steg PG, James SK, Atar D, et al. ESC Guidelines for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation. Eur Heart J 2012; 33(20): 2569-19.
- FDA Drug Safety Communication: reduced effectiveness of Plavix (clopidogrel) in patients who are poor metabolizers of the drug. Available at: <http://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/Postmarket-DrugSafetyInformationforPatientsandProviders/ucm203888.htm>. Date of access 12.08.2013.
- Levine GN, Bates ER, Blankenship JC, et al. ACCF /AHA/SCAI Guideline for Percutaneous Coronary Intervention. JACC 2011; 58(24):44-122.
- Komarov LA, Panchenko EP, AE Donnikov and other factors that determine the clinical efficacy of clopidogrel and prognosis of patients with stable coronary heart disease. Cardiology 2011, (2): 8-18. Russian (Комаров Л.А., Панченко Е.П., Донников А.Е. и др. Факторы, определяющие клиническую эффективность клопидогреля и прогноз больных со стабильной формой ишемической болезни сердца. Кардиология 2011; (2): 8-18).
- Galyavich AS, Valeyeva DD, Minnetdinov R.Sh. and other CYP2C19 gene polymorphism in patients with myocardial infarction who use clopidogrel. Cardiology 2012, (4): 20-4. Russian (Галаявич А.С., Валева Д.Д., Миннетдинов Р.Ш. и др. Полиморфизм гена CYP2C19 у больных инфарктом миокарда, применяющих клопидогрель. Кардиология 2012; (4): 20-4).
- Kudzoova ZF, Boqueria LA, La Boqueria OL Pharmacogenetic testing ispolzovnaiem modern techniques in patients taking clopidogrel, as a basis of personalized medicine. Proceedings of the annual session of the XVII Scientific Center of Cardiovascular Surgery. AN Bakuleva. Moscow 2013: 111. Russian (Кудзоева З.Ф., Бокерия Л.А., Бокерия О.Л. Фармакогенетическое тестирование с использованием современных методик у пациентов, принимающих клопидогрель, как основа персонализированной медицины. Материалы XVII ежегодной сессии научного центра сердечнососудистой хирургии им. А.Н. Бакулева. Москва 2013: 111).
- Bonello L, Camoin-Jau L, Arques L et al. Adjusted clopidogrel loading doses according to vasodilator-stimulated phosphoprotein phosphorylation index decrease rate of major adverse cardiovascular events in patients with clopidogrel resistance: a multicenter randomized prospective study. J Am Coll Cardiol 2008;51:1404-1411
- Mega J, Close SL, Wiviott SD et al. Cytochrome P450 genetic polymorphisms and the response to prasugrel: relationship to pharmacokinetic, pharmacodynamic, and clinical outcomes. Circulation 2009;119:2553-60.
- Gurbel PA, Bliden KP, Butler K et al. Response to ticagrelor in clopidogrel nonresponders and responders and effect of switching therapies: the RESPOND study. Circulation 2010; 121:1188-99.
- Jeong YH, Lee SW, Choi BR et al. Randomized comparison of adjunctive cilostazol versus high maintenance dose clopidogrel in patients with high post-treatment platelet reactivity: results of the ACCEL-RESISTANCE (Adjunctive Cilostazol Versus High Maintenance Dose Clopidogrel in Patients With Clopidogrel Resistance) randomized study. J Am Coll Cardiol 2009;53:1101-09.
- Von Beckerath N, Taubert D, Pogatsa-Murray G et al. Absorption, metabolism, and antiplatelet effects of 300-, 600-, and 900-mg loading doses of clopidogrel: results of the ISAR-CHOICE (Intracoronary Stenting and Antithrombotic Regimen: Choose Between 3 High Oral Doses for Immediate Clopidogrel Effect) trial. Circulation 2005;112:2946-50.
- Gladding P, Webster M, Zeng I et al. The antiplatelet effect of higher loading and maintenance dose regimens of clopidogrel: the PRINC (Plavix Response in Coronary Intervention) trial. JACC Cardiovasc Interv 2008; 1:612-9.
- Aleil B, L. 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. JACC Cardiovasc Interv 2008;1:631-8.
- Price MJ, Berger PB, Teirstein PS, et al. Standard- vs high-dose clopidogrel based on platelet function testing after percutaneous coronary intervention: the GRAVITAS randomized trial. JAMA 2011;305(11):1097-105.
- Reese ES, Mullins CD, Beitelshes AL, et al. Cost-Effectiveness of Cytochrome P450 2C19 Genotype Screening for Selection of Antiplatelet Therapy with Clopidogrel or Prasugrel. Pharmacotherapy 2012;32(4):323-32.
- Sibbing D, Koch W, Gebhard D, et al. Cytochrome 2C19*17 Allelic Variant, Platelet Aggregation, Bleeding Events, and Stent Thrombosis in Clopidogrel-Treated Patients With Coronary Stent Placement. Circulation 2010;121(4):512-8.

Поступила: 07.08.2013

Принята в печать: 08.08.2013

СТАТИНЫ В ПРОФИЛАКТИКЕ ИШЕМИЧЕСКОГО ИНСУЛЬТА

А.В. Сусеков^{1*}, А.Б. Блохин², З.Г. Лугинова¹, Е.Ю. Соловьева¹, Н.В. Мальцева³,
О.Е. Тарасова³, В.В. Кухарчук¹

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

² Поликлиника №3 Управления делами Президента РФ. 129090, Москва, Грохольский переулок, 31

³ Центральная Поликлиника №1 МВД России. 107031, Москва, ул. Петровка 25а, стр.1

Рассматривают доказательную базу применения статинов при первичной и вторичной профилактике ишемического инсульта. Обсуждают результаты как классических исследований статинов при профилактике ишемического инсульта, так и результаты мета-анализов.

Ключевые слова: сердечно-сосудистые осложнения, инсульт, статины, аторвастатин.

Рациональная фармакотерапия в кардиологии 2013;9(4):409-416

Statins in prevention of ischemic stroke

A.V. Susekov^{1*}, A.B. Blohin², Z.G. Luginova¹, E.J. Soloveva¹, N.V. Maltseva³, O.E. Tarasova³, V.V. Kuharchuk¹

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

²Out-patient Clinic №3, Administrative Department of the President of the Russian Federation. Groholskogo per. 31, Moscow, 31129090 Russia

³The Central Out-patient Clinic №1, Ministry of the Interior of Russia. Petrovka ul. 25A-1, Moscow, 1107031 Russia

The evidence base of statin therapy in primary and secondary prevention of ischemic stroke is surveyed. Results of classical trials with statins in ischemic stroke prevention as well as results of meta-analyses are discussed.

Key words: cardiovascular complications, stroke, statins, atorvastatin.

Ration Pharmacother Cardiol 2013;9(4):409-416

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author): asus99@mail.ru

Введение

Ишемический инсульт является серьезной медицинской и социальной проблемой во многих развитых и, особенно, в развивающихся странах. В США общие расходы на сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ), включая инсульт, составляют более \$310 млрд [1]. Несмотря на снижение смертности от болезней сердца в США с 2000 по 2009 гг., эти заболевания регистрируются у каждого третьего американца. Более 2000 жителей США ежедневно умирают от ССЗ, каждые 25 секунд регистрируется 1 коронарное событие, а каждые 40 секунд – 1 инсульт [1,2].

В Российской Федерации проблема ССЗ и, в частности, ишемического инсульта также стоит очень остро. В структуре смертности от ССЗ в нашей стране ведущими причинами являются ишемическая болезнь сердца (ИБС) и цереброваскулярные заболевания (ЦВЗ), общая доля которых превышает 84% [3]. Анализ структуры смертности от ССЗ за 2003-2009 гг. сви-

детельствует о ежегодном увеличении доли смертей от ИБС и снижении доли ЦВЗ. По отношению к 2003 г. доля умерших от ИБС за этот период увеличилась с 47,7 % до 51,5 %, а доля смертей от цереброваскулярных осложнений незначительно снизилась – с 36,6% до 32,8% [3].

Дебют ишемического инсульта, как правило, связан с десятью основными факторами риска: артериальная гипертензия (АГ), курение, сахарный диабет (СД), ожирение, несбалансированное питание, низкая физическая активность, фибрилляция предсердий, дислипидемия и психосоциальные причины (стресс/депрессия) [2].

Один из главных факторов ишемического инсульта – атеросклероз, и, прежде всего, бляшки в сонных артериях. Атеросклероз – причина почти трети инсультов, около 50% инсультов развивается в связи с каротидным атеросклерозом [4]. Почти 80% инсультов, вызванных эмболией из каротидной зоны, происходит внезапно, без предшествующих симптомов. Фатальный и нефатальный ишемический инсульт являлся обязательным компонентом комбинированных конечных точек при планировании клинических исследований антигипертензивных и гиполипидемических препаратов, в так называемых «end-point clinical trials» (ASCOT, TNT, HPS, JUPITER и т.д.). В табл. 1 представлены наиболее важные факторы риска инфаркта миокарда (ИМ) и ишемического инсульта по данным эпидемиологических исследований INTERHEART и INTERSTROKE [5,6].

Самый важный фактор риска ишемического инсульта – АГ, курение занимает лишь третье место, а дислипиде-

Сведения об авторах:

Сусеков Андрей Владимирович - д.м.н., в.н.с. лаборатории клинической липидологии РКНПК

Блохин Алексей Борисович - к.м.н., зав. отделением кардиологии поликлиники №3 Управления делами Президента РФ

Лугинова Зоя Григорьевна - аспирантка лаборатории клинической липидологии РКНПК

Соловьева Елена Юрьевна - н.с. той же лаборатории

Мальцева Наталья Владимировна - начальник 1 терапевтического отделения центральной поликлиники №1 МВД России

Тарасова Ольга Евгеньевна - участковый врач терапевт того же отделения

Кухарчук Валерий Владимирович - д.м.н., профессор, член-корр. РАМН, зав. отделом атеросклероза РКНПК

Таблица 1. Основные факторы риска инфаркта миокарда и инсульта (по данным исследований INTERHEART [5] и INTERSTROKE [6])

№	Факторы риска инфаркта миокарда	ОШ	Факторы риска ишемического инсульта	ОШ
1	Дислипидемия Апо В/апо А-1	3,25	Артериальная гипертензия	2,64
2	Курение	2,87	Сердечные причины	2,38
3	Стресс	2,67	Курение	2,09
4	Сахарный диабет 2 типа	2,37	Дислипидемия Апо В/апо А-1	1,89
5	Артериальная гипертензия	1,91	Метаболический синдром	1,65
ОШ - отношение шансов				

демия – четвертое. В пять наиболее важных факторов риска инфаркта миокарда и инсульта входят метаболический синдром и СД 2 типа.

Снижение риска инсульта в некоторых «классических» исследованиях статинов (1994-2008)

В наблюдательных исследованиях роль дислипидемии в возникновении ишемического инсульта еще окончательно не ясна. В большинстве ранних классических исследований статинов обнаруживается снижение риска ишемических инсультов как при первичной профилактике: ASCOT-LLA (Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial, Lipid-Lowering Arm) [7], CARDS (Collaborative Atorvastatin Diabetes Study) [8], WOSCOPS (West of Scotland COronary Prevention Study) [9], JUPITER [10], так и во вторичной профилактике: 4S (Scandinavian Simvastatin Survival Study) [11], CARE (Cholesterol and Recurrent Events) [12], GREACE (GREAtorvastatin and Coronary-heart-disease Evaluation) [13], HPS (Heart Protection Study) [14-15], LIPID (Long-term Intervention with Pravastatin in Ischaemic Disease) [16], MIRACL (Myocardial Ischemia Reduction with Aggressive Cholesterol Lowering) [17], SPARCL (Stroke Prevention by Aggressive Reduction in Cholesterol Levels) [18], TNT (Treating to New Targets) [19]. К сожалению, большинство анализов было сделано ретроспективно (post hoc), что несколько снижает ценность полученных результатов. В частности, в первичной профилактике лечение правастатином приводило к недостоверному снижению относительного риска инсульта на 9-11% (ALLHAT-LLT и WOSCOPS) [9, 20], в то время как в группах лечения аторвастатином риск инсульта снижался на 27-48% ($p=0,24$) (ASCOT-LLA и CARDS) [7, 8].

JUPITER – исследование по первичной профилактике, в которое были включены 17802 здоровых мужчин и женщин с уровнем холестерина липопротеинов низкой плотности (ХС-ЛПНП) $<3,4$ ммоль/л и повышенным уровнем С-реактивного белка. Группа активной терапии включала лечение розувастатином 20 мг/сут с медианой наблюдения 1,9 лет. Согласно вторичному анализу этого исследования лечение розувастатином

привело к 48% снижению риска фатального и нефатального инсульта по сравнению с плацебо ($p<0,002$) [10]. К сожалению, эти данные нельзя экстраполировать на всю популяцию пациентов в контексте первичной профилактики и лечения статинами ввиду особенностей критериев включения в исследование JUPITER.

Исследования со статинами во вторичной профилактике (более 40000 пациентов с ИБС: 4S, CARE, HPS, LIPID, MIRACL) продемонстрировали, что относительное снижение фатального ишемического инсульта составило 19-50% ($p<0,048$). Самое большое снижение риска инсульта было зарегистрировано в исследовании MIRACL с аторвастатином 80 мг/сут у пациентов с острым коронарным синдромом (ОКС; -48%, $p=0,045$). В крупном исследовании по вторичной профилактике TNT (аторвастатин 10 против 80 мг/сут у пациентов с ИМ в анамнезе) в группе больных, получавших высокую дозу аторвастатина, риск инсульта снизился на четверть ($p=0,02$). Самое крупное на настоящий момент плацебо-контролируемое исследование с симвастатином 40 мг/сут, в котором принимали участие более 20000 пациентов – исследование HPS (Heart Protection study) [14]. Публикация 2004 г. посвящена вторичному анализу результатов HPS у лиц с цереброваскулярными заболеваниями в анамнезе ($n=3280$) [15]. По основным результатам HPS (вся когорта больных) при лечении симвастатином 40 мг/сут было достигнуто 25% снижение первого фатального и нефатального инсульта ($p<0,0001$). В подгрупповом анализе HPS у лиц с цереброваскулярными событиями в анамнезе было установлено высокодостоверное 28% снижение риска ишемического инсульта без повышения риска геморрагического инсульта. Расхождение кривых по снижению риска первого инсульта началось уже в первый год лечения симвастатином. Эта терапия сопровождалась достоверным снижением риска транзиторных ишемических атак (2,0% для симвастатина против 2,4% для плацебо; $p=0,02$) и высокодостоверным ($p=0,0003$) 50% снижением необходимости в операции эндартерэктомии или ангиопластики сонных артерий. У пациентов, уже имеющих инсульт в анамнезе, снижения рис-

ка повторного инсульта получено не было, однако в этой подгруппе было получено 20% высокодостоверное ($p=0,001$) снижение риска больших сердечно-сосудистых событий. В различных подгруппах больных (старше и моложе 65 лет, с разным исходным уровнем ХС ЛПНП, у пациентов в СД и без него, с разными уровнями АД) снижение риска церебральных сердечно-сосудистых осложнений было также высокодостоверным и составило 25% [15, 16].

Механизмы плеiotропных эффектов статинов в профилактике инсульта

Все статины, помимо липидмодулирующих эффектов, обладают разнообразными плеiotропными эффектами, не связанными со снижением уровня холестерина. Положительные эффекты статинов у больных, перенесших ишемический инсульт, связаны с несколькими механизмами [21–30]. Важную роль играет стабилизация бляшек в коронарных и сонных артериях: снижение количества макрофагов, усиленная пролиферация гладких мышечных клеток, стабилизация покрышки атеромы и снижение количества окисленных липопротеинов в составе бляшек. Плеiotропные эффекты статинов у больных с атеросклерозом, в том числе у пациентов групп первичной или вторичной профилактики ишемического инсульта, реализуются также через улучшение эндотелиальной функции, снижение степени гемореологического стресса, снижение агрегации тромбоцитов и улучшение фибринолитических свойств крови [26–29]. Также обсуждаются механизмы снижения риска мозговых осложнений у больных, которые перенесли ишемический инсульт, связанные с влиянием ингибиторов ГМГ-КО-редуктазы на артериальное давление, снижение риска ИМ и уменьшение образование муральных тромбов в левом желудочке сердца. Статины обладают нейропротективными эффектами, реализуемыми через повышение продукции NO, увеличение мозгового кровотока и уменьшение размера мозгового инфаркта [26–27]. Другие плеiotропные механизмы действия статинов связаны с блокадой синтеза изопrenoидов, которые являются промежуточными продуктами биосинтеза холестерина (Rho, Rac и Cdc42). В работе Crisby M et al. изучались плеiotропные эффекты снижения уровня холестерина у пациентов с каротидным атеросклерозом, находящихся на терапии статинами и без нее [30]. Состав каротидной бляшки был оценен с помощью иммуноцитохимического теста в сочетании с анализами изображения. На терапии правастатином ($n=11$) по сравнению с контролем ($n=13$) в каротидных бляшках было меньше макрофагов (15,3% и 25,3%, соответственно; $p<0,05$), больше гладких мышечных клеток (24,3% и 16,9%, соответственно; $p<0,05$) и ингибиторов матричных металлопротеиназ (5% и 3%, соответственно; $p<0,05$).

В ряде исследований было показано, что терапия статинами значительно снижала риск развития мерцательной аритмии, которая является одним из основных факторов риска развития инсульта [23–25]. Кроме того, лечение статинами связано с отдалением развития и замедлением течения нейродегенеративных заболеваний, таких как болезнь Альцгеймера и болезнь Паркинсона, однако конкретные нейропротективные механизмы, лежащие в основе этих эффектов, пока полностью не изучены [27]. Wolozin et al. продемонстрировали, что прием статинов значительно снижает заболеваемость болезнью Паркинсона и деменцией [25]. Также стоит отметить, что блокирование синтеза изопrenoидов при лечении статинами благотворно влияет на течение рассеянного склероза (воспалительное аутоиммунное заболевание) на животных моделях [26]. Кроме того, известны противовоспалительные эффекты статинов, например, их влияние на активацию лейкоцитов и снижение уровня вч-СРБ [28–29].

Результаты исследования SPARCL и его вторичные анализы по снижению риска повторного инсульта

SPARCL было первым и, вероятно, последним рандомизированным исследованием с использованием высоких доз статинов (аторвастатин 80 мг/сут против плацебо), в котором оценивались жесткие конечные точки [18]. В SPARCL принимали участие 4731 пациент с перенесенным менее 6 мес назад инсультом или транзиторной ишемической атакой (ТИА), но без ИБС. Пациенты были рандомизированы на 2 группы: прием аторвастатина 80 мг/сут или плацебо. Средние уровни ХС ЛПНП перед включением в исследование были в диапазоне 2,6–4,9 ммоль/л, среднее АД – 138/82 мм рт. ст. Исследование SPARCL продолжалось 4,9 лет. В группе больных на лечении аторвастатином 80 мг/сут был достигнут уровень ХС ЛПНП 1,9 ммоль/л, в группе плацебо он оставался высоким – 3,3 ммоль/л. По основным результатам SPARCL в группе лечения аторвастатином было получено относительное снижение риска фатальных/нефатальных инсультов на 18% ($p=0,03$), фатальных инсультов – на 43% ($p=0,03$), количества ТИА – на 26% ($p<0,001$), а также снижение риска больших коронарных событий на 3,5% ($p=0,02$). Наряду со снижением риска ишемических инсультов (218 случаев в группе аторвастатина и 274 случая в группе плацебо) в этом исследовании было зарегистрировано повышение риска случаев геморрагических инсультов (55 и 33 случая, соответственно) [31].

При вторичном анализе результатов исследования SPARCL были показаны достоверные предикторы риска геморрагического инсульта, которые не были связаны со снижением холестерина. Эти предикторами оказались АГ 2 степени (ОШ риска геморрагического инсульта

– 6,19), геморрагические эпизоды в анамнезе (ОШ 5,18), а также мужской пол (ОШ 1,77) и пожилой возраст (ОШ 1,37). Таким образом, начиная интенсивную терапию статинами у больных с инсультом или ТИА в анамнезе, необходимо, прежде всего, нормализовать АД, постараться (если это возможно) выяснить этиологию инсульта, который перенес пациент (ишемический или геморрагический).

После публикации основных результатов вышло достаточно много статей, посвященных вторичному анализу SPARCL [32–36]. В этих публикациях было показано, что снижение риска повторных цереброваскулярных и больших сердечных событий при лечении аторвастатином происходит независимо от подтипов предыдущего ишемического инсульта (инсульт в большом или маленьком сосуде головного мозга, транзиторная ишемическая атака и т.д.) [36]. В другой работе (также вторичный анализ исследования SPARCL) изучалась роль исходных показателей липидов и артериального давления в качестве предикторов больших сердечно-сосудистых событий [33]. Регрессионный анализ с использованием модели Кокса продемонстрировал статистическую зависимость между исходным уровнем систолического АД и шансами на повторный ишемический инсульт ($p < 0,05$). Повышенное систолическое АД было также ассоциировано с риском больших сосудистых событий (инсульт+ИМ+сосудистая смерть), в то время как такой связи с диастолическим АД получено не было. Из липидных показателей риск повторного инсульта ассоциировался с исходно сниженным уровнем холестерина липопротеинов высокой плотности (ХС ЛПВП), а уровень триглицеридов и индекс ЛПНП/ЛПВП – с риском больших сердечно-сосудистых событий. Лечение аторвастатином 80 мг/сут приводило к снижению риска независимо от исходных показателей липидов. Фактически, лечение аторвастатином 80 мг/сут снимает для больных ишемическим инсультом или ТИА в анамнезе все риски, за исключением сниженного уровня ХС ЛПВП.

Один из многочисленных вторичных анализов по исследованию SPARCL был посвящен оценке сердечно-сосудистых исходов у пациентов с атеросклерозом в сонных артериях или без него [34]. Из 4731 пациента с инсультом или ТИА в анамнезе, включенного в исследование SPARCL, 4278 пациентов были обследованы на наличие атеросклероза в сонных артериях; у 1007 пациентов каротидный стеноз был документирован в регистрационных картах исследования. Как и следовало ожидать, у лиц с наличием каротидного атеросклероза на фоне лечения аторвастатином было меньше цереброваскулярных и сердечно-сосудистых осложнений, чем у лиц без стенозов в сонных артериях. В частности, в группе пациентов со стенозами снижение риска любого инсульта составило 33% ($p = 0,02$; в целом в ис-

следовании – на 18%), а снижение риска больших коронарных событий – 44% ($p = 0,006$). Необходимость в операции реваскуляризации у пациентов с каротидным атеросклерозом снизилась на 56% ($p = 0,006$). Эти данные в лишний раз подтверждают необходимость и целесообразность адекватной терапии статинами (аторвастатин 80 мг/сут без титрации) у пациентов с инсультом/ТИА в анамнезе и имеющих стенозы в сонных артериях.

Ключевые мета-анализы по влиянию терапии статинами на риск инсульта

Один из первых мета-анализов по влиянию терапии статинами на риск ишемического/геморрагического инсульта был опубликован в 1997 г [37]. Для российской клинической практики результаты этого мета-анализа имеют важное значение, поскольку в нем анализируется влияние терапии статинами в малых и средних дозах, которые используются для лечения больных с ИБС в нашей стране в настоящее время. В этом мета-анализе было проанализировано 16 исследований со статинами с участием 29000 пациентов, которые получали лечение ингибиторами ГМГ-КО-А редуктазы в среднем около 3,3 года. Было установлено достоверное снижение риска инсульта (независимо от этиологии) на 29% [доверительный интервал (ДИ) 14%–41%] наряду со снижением общей смертности на 22%. Снижение общей смертности было связано с достоверным снижением количества сердечно-сосудистых смертей на 28%, при этом не было роста несердечной смертности (+3%; $p > 0,05$). Причем, как в этом первом мета-анализе, так и в последующих не было отмечено роста смертности от онкологических заболеваний.

В одном из последних (2013) мета-анализов Cochrane по первичной профилактике (19 групп исследований, количество пациентов 56934), лечение статинами сопровождалось снижением общей смертности на 14% (отношение рисков 0,86; 95% ДИ 0,79–0,94), фатальных и нефатальных сердечно-сосудистых осложнений на 27% (ОШ=0,73; ДИ 0,70–0,81) и фатальных и нефатальных инсультов на 22% (ОШ=0,78; ДИ 0,68–0,89).

С учетом неоднозначных мнений о целесообразности назначения статинов в первичной профилактике отдельный интерес представляют результаты недавнего мета-анализа Tonelli et al. [39]. В этом мета-анализе отмечено достоверное снижение смерти от всех причин на 10% при лечении статинами пациентов низкого сердечно-сосудистого риска, причем на 15% – при лечении высокими дозами статинов (например, аторвастатин 80 мг/сут). Абсолютное снижение риска смерти превышает 50% (табл. 2). Риск инсульта независимо от этиологии снижается на 17%, а при лечении высокими дозами статинов можно рассчитывать на 30% снижение

Таблица 2. Относительный риск смерти от любых причин и инсульта при лечении статинами пациентов низкого сердечно-сосудистого риска [по 39]

Параметр	Общий ОР (95% ДИ)	ОР для сильных ("high potency") статинов (95% ДИ)	ОР для слабых ("low potency") статинов (95% ДИ)	Абсолютное снижение риска, % (95% ДИ)
Смерть от любых причин	0,9 (0,84-0,97)	0,85 (0,74-0,96)	0,9 (0,76-1,03)	0,42 (0,13-0,67)
Инсульт	0,83 (0,74-0,93)	0,7 (0,55-0,87)	0,89 (0,77-1,03)	0,34 (0,14-0,53)
Нефатальный инсульт	0,81 (0,68-0,96)	0,51 (0,33-0,79)	0,88 (0,73-1,06)	0,3 (0,06-0,50)
Фатальный инсульт	0,91 (0,65-1,29)	0,5 (0,13-2,0)	0,95 (0,67-1,35)	-

ОР - относительный риск, ДИ - доверительный интервал

относительного риска и 66% снижение абсолютного риска инсульта. Снижение риска фатального риска (смерти от инсульта) также более значительно при назначении высоких доз статинов (-50%), чем при лечении низкими дозами (-5%). Риск новых случаев СД 2 типа при этом небольшой и составляет в целом 5%.

Для того, чтобы проводить независимые мета-анализы эффективности и безопасности липид-снижающей терапии [40-42], в 1994 г. в Великобритании было создано научное общество «Cholesterol Treatment Trialists' (CTT) Collaboration». В эти мета-анализы для повышения статистической мощности включались десятки тысяч пациентов, получавших статины. В первом таком мета-анализе (2005) были проанализированы результаты лечения 90056 пациентов (14 рандомизированных исследований). Анализ клинической эффективности монотерапии статинами при снижении уровня ХС ЛПНП на 1 ммоль/л показал, что снижение общей смертности составило 12% ($p < 0,0001$), а снижение коронарной смертности – 19% ($p < 0,0001$). Риск фатального и нефатального инсульта снизился на 17% (ОШ 0,82; ДИ 0,78-0,88; $p < 0,0001$) [40]. При этом не было отмечено возрастания риска рака, независимо от этиологии (ОШ 1,00; ДИ 0,95-1,06; $p = 0,9$). Второй анализ СТТ был опубликован в 2010 г. и уже включал 26 исследований и анализ терапии статинами 169138 пациентов [41]. Основной задачей этого мета-анализа была оценка эффективности интенсивной терапии статинами против плацебо или обычных доз статинов. Мета-анализ показал, что уменьшение общей смертности на 1 ммоль/л снижения ХС ЛПНП было высокодостоверным и составило 10%, при этом основную роль играло снижение смертности от ИБС (-20%; $p < 0,0001$). Однако значимого снижения риска смерти от инсульта в этом мета-анализе получено не было (ОШ 0,94; ДИ 0,84-1,09; $p = 0,5$). Аналогично, риска онкологического заболевания в этом мета-анализе, как и в первом СТТ, не было (ОШ=1,00; ДИ 0,96-1,04; $p = 0,9$) [41]. Третий СТТ мета-анализ был посвящен оценке эффективности при лечении статинами у лиц низкого

сердечно-сосудистого риска [42]. В нем были проанализированы результаты лечения 134537 пациентов (22 исследования). Снижение уровня ХС ЛПНП на 1 ммоль/л позволило значительно снизить частоту больших сердечно-сосудистых событий на 31% ($p < 0,0001$), у пациентов двух низких категорий сердечно-сосудистого риска уменьшение риска осложнений было весьма значительным (39-43%; $p < 0,0001$). Снижение общей смертности составило 9% и было также значимым. У больных с 5-летним риском сосудистых событий менее 10% (низкий риск) отношение шансов в снижении риска инсульта на 1 ммоль/л снижения уровня ХС ЛПНП было значимым (ОШ=0,76; $p < 0,0012$) и было сходным с таковым у пациентов высокого риска [42].

В 2012 г. был опубликован небольшой мета-анализ, посвященный оценке эффективности первичной профилактики у больных СД 2 типа [43]. При анализе 4 исследований и 10187 пациентов с СД 2 типа, получавших статины, было отмечено значимое снижение первого эпизода больших сердечно-сосудистых и цереброваскулярных событий на 25%, а также нефатального/фатального инсульта на 31% (95% ДИ 0,51-0,92).

В одном из последних (февраль 2013), самом крупном мета-анализе, относящемся к теме этой публикации, приводятся результаты терапии статинами и исходы после ишемического инсульта [44]. Эта работа основана на анализе 27 наблюдательных исследований, включивших 113148 пациентов. Терапия статинами была связана с хорошим функциональным исходом (good functional outcome) через 90 дней после инсульта (ОШ 1,41; 95% ДИ 1,28-9-1,56; $p < 0,001$). Снижение риска фатальных осложнений составило 29% ($p < 0,001$). В отношении исследований, в которых применялся тромболизис при лечении ишемического инсульта, такой закономерности отметить не удалось.

Интенсивная терапия статинами и снижение риска инсульта

Один из первых мета-анализов по интенсивной терапии статинами был опубликован С. Cannon et al. в

2006 г [45]. В нем оценивалась эффективность интенсивной липидснижающей терапии (в основном, исследования с высокой дозой аторвастатина 80 мг/сут) против обычных доз статинов, причем ишемический инсульт для вторичного анализа отдельно не выделялся [46]. Вместе с тем, снижение частоты ишемического инсульта было основным «драйвером» в снижении количества осложнений (ИМ+инсульт+госпитализация по поводу нестабильной стенокардии+операции ревакуляризации), по крайней мере, в трех из четырех исследованиях этого мета-анализа (PROVE-IT TIMI 22, TNT и IDEAL) [45]. Исключение составило исследование A to Z с симвастатином. В исследовании MIRACL (как указывалось ранее) интенсивная терапия аторвастатином 80 мг/сут по сравнению с плацебо привела к значимому снижению риска нефатального и нефатального инсульта – на 50% [17]. Впрочем, в другом более крупном исследовании у 4162 больных с ОКС PROVE-IT TIMI 22 (аторвастатин 80 мг против стандартной терапии правастатином 40 мг/сут) достоверного снижения риска ишемического инсульта получено не было. Вполне вероятно, объяснение этому достаточно простое – ишемический инсульт не является основной причиной смерти у больных ОКС. Кроме того, дизайн этого исследования (две группы больных получали терапию статинами) предполагает включения гораздо большего числа пациентов, так как инсульт относился ко вторичной конечной точке. Наоборот, в другом, более крупном исследовании с высокой дозой аторвастатина 80 мг/сут у больных после ИМ (TNT), наряду с другими положительными эффектами высокодозной терапии было отмечено значимое снижение риска фатального и нефатального инсульта на 25% (95% ДИ 0,59-0,96; $p=0,02$), причем, кривые начали расходиться через два года от начала терапии [19]. Исследований высоких доз розувастатина (40 мг/сут) для оценки снижения риска первого или повторного ишемического инсульта во вторичной профилактике, к сожалению, не проводилось. Таким образом, интенсивная терапия аторвастатином в высоких дозах позволяет достоверно снизить риск как первого (MIRACL, TNT, IDEAL), так и повторного инсульта (SPARCL) в течение достаточно короткого времени (до 16 недель), и, как правило, хорошо переносится больными (см. ниже). Среди статинов, применяющихся в повседневной клинической практике в настоящее время, наибольшая доказательная база принадлежит аторвастатину (оригинальный препарат Липримар в дозе 80 мг/сут).

Безопасность терапии статинами при снижении риска инсульта

Статины являются одними из самых изученных и самых безопасных лекарств в мире (научные сессии АСС 2012 г.). Безопасность высокодозовой терапии ста-

тинами, в частности, аторвастатина 80 мг/сут, убедительно продемонстрирована в уже обсуждавшемся мета-анализе Cannon C. et al. [17, 19, 46]. Частота случаев рабдомиолиза в трех крупных исследованиях с аторвастатином 80 мг/сут ($n>23000$) составила 0,04-0,05%, частота повышения активности креатинфосфокиназы – 0,15-0,4%, а активности АСТ/АЛТ более 3-х верхних пределов нормы – 1,2-1,33%. Терапия статинами (включая высокие дозы) не вызывает повышения риска геморрагического инсульта. Об этом свидетельствуют как результаты отдельных исследований, так и специальный мета-анализ, посвященный этому вопросу [46]. При мета-анализе 182803 больных, участвовавших в 31 рандомизированном исследовании со статинами, ОШ для геморрагического инсульта составило 1,08 (95% ДИ 0,88-1,32; $p=0,47$) [47]. Важно отметить, что риск геморрагического инсульта не был связан как со степенью снижения, так и с достигнутым уровнем ХС ЛПНП. Риск инсульта в группах терапии статинами по сравнению с контролем был снижен на 16%, а общая смертность – на 8% ($p<0,0007$).

Таким образом, за почти 40-летнюю историю клинических исследований статинов были получены убедительные данные (уровень и степень доказательности IA), что терапия ингибиторами ГМГ-КО-А редуктазы достоверно снижает риск ишемического инсульта на 17-43%, независимо от исходного риска, пола, возраста, исходного уровня липидов, а также уровня АД. Риск побочных реакций невелик и не превышает 1% для мышечных осложнений и 2% – для бессимптомного повышения активности трансаминаз. Существует небольшой риск появления новых случаев сахарного диабета (9-12%), однако это актуально лишь для первичной профилактики, когда применяются высокие дозы статинов у больных с метаболическим синдромом. Для вторичной профилактики повторного инсульта у больных с ИБС, ТИА или инсультом в анамнезе польза от лечения статинами намного превышает риск развития СД 2 типа (EAS Congress, 2-5 июня 2013).

Статины и снижение риска инсульта: международные и российские рекомендации

В соответствии с Европейскими [48] и Национальными Рекомендациями по дислипидемиям (2012) больные, перенесшие ТИА или ишемический инсульт, причисляются к категории очень высокого сердечно-сосудистого риска с обязательной адекватной терапией статинами и достижением (поддержанием) целевого уровня ХС ЛПНП не более 1,8 ммоль/л. Альтернативной целью липидснижающей терапии является другой показатель – «холестерин не ЛПВП», который у пациентов очень высокого риска не должен превышать 2,6 ммоль/л [48]. Назначение статинов больным, перенесшим ишемический инсульт или ТИА, – обязательная

мера вторичной профилактики повторных мозговых осложнений, что отражено во многих международных рекомендациях [48-51]. Во всех рекомендациях степень доказательности лечения статинами у больных, перенесших ишемический инсульт или ТИА, максимальна (класс I, уровень A). В Европейских рекомендациях (2011) указано, что терапия статинами абсолютно показана пациентам, перенесшим некардиоэмболический ишемический инсульт или ТИА (класс и уровень доказательности I A) [48]. В Европейских Рекомендациях по сердечно-сосудистой профилактике (2012) есть отдельные указания для профилактики ишемического инсульта для разных категорий сердечно-сосудистого риска. В частности, для профилактики инсульта «... лечение статинами должно быть начато у всех пациентов с доказанным атеросклерозом и у больных, относящихся к категории высокого риска развития ИБС. После цереброваскулярного осложнения, статины следует назначить у больных с некардиоэмболическим ишемическим инсультом или ТИА для профилактики повторных сердечно-сосудистых событий. Статины не рекомендованы больным, перенесшим геморрагический инсульт, за исключением доказательства у больных атеросклеротического заболевания или наличия высокого сердечно-сосудистого риска».

Американские рекомендации (2011; American Heart and American Stroke Association) для профилактики инсульта у больных, которые перенесли цереброваскулярные эпизоды в анамнезе, на сегодняшний день, по мнению авторов, являются наиболее полными и сбалансированными с точки зрения медицины, основанной на доказательствах [50]. Терапия статинами обязательна для пациентов с инсультом или ТИА в анамнезе, но без доказанного атеросклеротического заболевания целевой уровень ХС ЛПНП для таких больных – не более 100 мг/дл ($\leq 2,6$ ммоль/л; класс I, уровень B). Если у пациента есть указания на инсульт или ТИА в анамнезе в сочетании с ИБС или высоким сердечно-сосудистым риском, то уровень ХС ЛПНП у таких больных не должен превышать 70 мг/дл ($\leq 1,8$ ммоль/л). Альтернативно для таких больных требуется не менее чем 50% снижение уровня ХС ЛПНП от исходных значений (класс IIa, уровень B) [50]. Наконец, если у больного, перенесшего инсульт или ТИА снижен уровень ХС ЛПВП, то для лечения таких пациентов рекомендованы ниацин или гемфиброзил (класс IIB, уровень B).

Впрочем, результаты неудавшегося исследования HPS2-THRIVE, где изучалась эффективность ниацина/ларопипранта в комбинированной терапии со статинами, не позволяют рекомендовать этот препарат для профилактики инсульта. В российских рекомендациях по диагностике и лечению дислипидемий (2012) терапия статинами больных, перенесших инсульт или ТИА, является обязательной мерой вторичной профилактики с достижением целевого уровня ХС ЛПНП не более 1,8 ммоль/л.

Заключение

Ишемический инсульт и ТИА являются серьезной социально-медицинской проблемой в нашей стране. С учетом высокого распространения АГ и дислипидемии до 70% больных высокого сердечно-сосудистого риска требуют одновременного и адекватного контроля АД и уровня ХС, которые являются двумя «большими» факторами сердечно-сосудистого риска (исследования INTERHEART и INTERSTROKE). За более чем 30-летнюю историю клинических исследований со статинами, включившую не только плацебо-контролируемые рандомизированные клинические исследования, но и крупные мета-анализы, были получены весьма убедительные доказательства того, что эти препараты в начальных и высоких дозах позволяют существенно снизить риск мозговых осложнений и улучшить прогноз в разных популяциях больных. Длительная терапия статинами, особенно аторвастатином, даже в высоких дозах, хорошо переносится больными и не повышает риск геморрагического инсульта при условии учета предикторов этого осложнения (АД, пол, пожилой возраст). Лечение аторвастатином для профилактики ишемического инсульта – обязательная мера первичной и особенно, вторичной профилактики, что отражено во многих международных и российских рекомендациях (класс I, уровень A). Первичная и вторичная профилактика мозговых осложнений с использованием принципов доказательной медицины, включая лечение статинами в адекватных дозах, позволит добиться дальнейшего снижения смертности в России, и наша страна не станет «контрольной группой» для Европы.

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

Литература

- Go AS, Mozaffarian D, Roger VL et al. Executive Summary: Heart Disease and Stroke Statistics--2013 Update: A Report From the American Heart Association. *Circulation* 2013; 127(1):143-52.
- Kuklina EV, Tong X, George MG et al. Epidemiology and prevention of stroke: a worldwide perspective. *Expert Rev Neurother* 2012;12(2):199-208.
- Shalnova S.A., Deyev A.D. Mortality tendencies in Russia in the XXI-st century beginning (according to the official statistics). *Cardiovascular Therapy and Prophylaxis* 2011; 10(6): 5-10. Russian (Шальнова С.А., Деев А.Д. Тенденции смертности в России в начале XXI века (по данным официальной статистики). *Кардиоваскулярная Терапия и Профилактика* 2011; 10(6): 5-10).
- Inzitari D, Eliasziw M, Gates P, et al. The causes and risk of stroke in patients with asymptomatic internal-carotid-artery stenosis. North American Symptomatic Carotid Endarterectomy Trial Collaborators. *N Engl J Med* 2000;342:1693-700.
- Yusuf S, Hawken S, Ounpuu S et al. Effect of potentially modifiable risk factors associated with myocardial infarction in 52 countries (the INTERHEART study): case-control study. *Lancet* 2004;364(9438):937-52.
- O'Donnell MJ, Xavier D, Liu L et al. Risk factors for ischaemic and intracerebral haemorrhagic stroke in 22 countries (the INTERSTROKE study): a case-control study. *Lancet* 2010; 376(9735):112-23.
- Sever PS, Poulter NR, Dahlof B, Wedel H; ASCOT Investigators. Antihypertensive therapy and the benefits of atorvastatin in the Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial: lipid-lowering arm extension. *J Hypertens* 2009;27(5):947-54.
- Colhoun HM, Betteridge DJ, Durrington PN et al. CARDS investigators. Primary prevention of cardiovascular disease with atorvastatin in type 2 diabetes in the Collaborative Atorvastatin Diabetes Study (CARDS): multicentre randomised placebo-controlled trial. *Lancet* 2004; 364: 685-96.
- Shepherd J, Cobbe SM, Isles CG et al. Prevention of coronary heart disease with pravastatin in men with hypercholesterolemia. *N Engl J Med* 1995; 333:1301-7.
- Everett BM, Glynn RJ, MacFadyen JC et al. Rosuvastatin in the prevention of stroke among men and women with elevated levels of C-reactive protein: justification for the use of statins in prevention: an intervention trial evaluating rosuvastatin (JUPITER). *Circulation* 2010; 121(10): 143-50.
- 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; 344:1383-9.
- Sacks FN, Pfeffer MA, Moye LA et al. The effect of pravastatin on coronary events after myocardial infarction in patients with average cholesterol level. *N Engl J Med* 1996; 335: 1001-9.
- Athyros VG, Papageorgiou AA, Mercouris BR et al. Treatment with atorvastatin to the National Cholesterol Educational Program goals versus usual care in secondary coronary heart disease prevention. The GREek Atorvastatin and Coronary-heart-disease Evaluation (GREACE) Study. *Curr Med Res Opin* 2002;4:220-8.
- 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.
- Effect of cholesterol-lowering with simvastatin on stroke and other major vascular events in 20536 people with cerebrovascular disease Heart Protection Study Collaborative Group. *Lancet* 2004;363:757-67.
- Long-Term Intervention with Pravastatin in Ischaemic Disease (LIPID) Study Group. Prevention of cardiovascular events and death with pravastatin in patients with coronary heart disease and broad range of initial cholesterol levels. *N Eng J Med* 1998; 339: 1349-57.
- Schwartz G.G., Olsson A.G., Ezekowitz M.D. et al. Myocardial Ischemia Reduction with Aggressive Cholesterol Lowering (MIRACL) Study Investigators (2001) Effects of atorvastatin on early recurrent ischemic events in acute coronary syndromes: the MIRACL study: a randomized controlled trial. *JAMA* 2001; 285(13): 1711-8.
- Amarencu P, Bogousslavsky J, Callahan A et al. High-dose atorvastatin after stroke or transient ischemic attack. *N Engl J Med* 2006;355(6):549-59.
- LaRosa JC, Grundy SM, Waters DD et al.; Treating to New Targets (TNT) Investigators. Intensive lipid lowering with atorvastatin in patients with stable coronary disease. *N Engl J Med* 2005;352(14):1425-35.
- ALLHAT Officers and Coordinators for the ALLHAT Collaborative Research Group. The Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial. Major outcomes in moderately hypercholesterolemic, hypertensive patients randomized to pravastatin vs usual care: The Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial (ALLHAT-LLT). *JAMA* 2002; 288(23):2998-3007.
- Wang CY, Liu PY, Liao JK. Pleiotropic effects of statin therapy: molecular mechanisms and clinical results. *Trends Mol Med* 2008;14(1):37-44.
- Young-Xu Y, Jabbour S, Goldberg R et al. Usefulness of statin drugs in protecting against atrial fibrillation in patients with coronary artery disease. *Am J Cardiol* 2003;92(12):1379-83.
- Ozaydin M, Varol E, Aslan SM et al. Effect of atorvastatin on the recurrence rates of atrial fibrillation after electrical cardioversion. *Am J Cardiol* 2006;97(10):1490-3.
- Loffredo L, Angelico F, Perri L, Violi F. Upstream therapy with statin and recurrence of atrial fibrillation after electrical cardioversion. Review of the literature and meta-analysis. *BMC Cardiovasc Disord* 2012;12:107.
- Wolozin B, Wang SW, Li NC et al. Simvastatin is associated with a reduced incidence of dementia and Parkinson's disease. *BMC Med* 2007;5:20.
- Wang Q, Yan J, Chen X et al. Statins: multiple neuroprotective mechanisms in neurodegenerative diseases. *Exp Neurol* 2011;230(1):27-34.
- Arnaud C, Veillard NR, Mach F et al. Cholesterol-independent effects of statins in inflammation, immunomodulation and atherosclerosis. *Curr Drug Targets Cardiovasc Haematol Disord* 2005;5(2): 127-34.
- Thongtang N, Diffenderfer MR, Ooi EM et al. Effects of atorvastatin on human C-reactive protein metabolism. *Atherosclerosis* 2013;226(2):466-70.
- Tsai NW, Lee LH, Huang CR et al. The association of statin therapy and high-sensitivity C-reactive protein level for predicting clinical outcome in acute non-cardioembolic ischemic stroke. *Clin Chim Acta* 2012;413(23-24):1861-5.
- Crisby M, Nordin-Fredriksson G, Shah PK et al. Pravastatin treatment increases collagen content and decreases lipid content, inflammation, metalloproteinases, and cell death in human carotid plaques: implications for plaque stabilization. *Circulation* 2001; 103(7):926-33.
- Goldstein LB, Amarencu P, Szarek M et al. Hemorrhagic stroke in the Stroke Prevention by Aggressive Reduction in Cholesterol Levels study. *Neurology* 2008; 70(24 Pt 2):2364-70.
- Amarencu P, Benavente O, Goldstein L et al. Results of the stroke prevention by aggressive reduction in cholesterol levels (SPARCL) trial by stroke subtypes. *Stroke* 2009;40:1405-9.
- Amarencu P, Goldstein L, Callahan A et al. Baseline blood pressure, low-density lipoproteins and triglycerides and the risk of vascular events in the Stroke Prevention by Aggressive reduction in Cholesterol levels (SPARCL) trial. *Atherosclerosis* 2009; 204:515-20.
- Sillescu H, Amarencu P, Hennerich M et al. Atorvastatin reduces the risk of cardiovascular events in patients with carotid atherosclerosis. A secondary analysis of the Stroke Prevention by Aggressive Reduction in Cholesterol Levels (SPARCL) trial. *Stroke* 2008;39:3297-3302.
- Callahan A, Amarencu P, Goldstein LB et al. Risk of stroke and cardiovascular events after ischemic stroke or transient ischemic attack in patients with type 2 diabetes or metabolic syndrome: secondary analysis of the Stroke Prevention by Aggressive Reduction in Cholesterol Levels (SPARCL) trial. *Arch Neurol* 2011; 68(10):1245-51.
- Amarencu P, Goldstein LB, Sillescu H et al. Coronary heart disease risk in patients with stroke or transient ischemic attack and no known coronary heart disease: findings from the Stroke Prevention by Aggressive Reduction in Cholesterol Levels (SPARCL) trial. *Stroke* 2010;41(3):426-30.
- Hebert P, Gaziano JM, Chan KS et al. Cholesterol lowering with statin drugs, risk of stroke, and total mortality. An overview of randomized trials. *JAMA* 1997;278(4):313-21.
- Taylor F, Huffman, MD, Bacedo AF et al. Statins for the primary prevention of cardiovascular disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2013;1:CD004816.
- Tonelli M, Lloyd A, Clement F et al. Efficacy of statins for primary prevention in people at low cardiovascular risk: a meta-analysis. *CMAJ* 2011;183(16):E1189-202.
- Baigent C, Keech A, Kearney PM et al. Efficacy and safety of cholesterol-lowering treatment: prospective meta-analysis of data from 90,056 participants in 14 randomised trials of statins. *Lancet* 2005;366(9433):1267-78.
- Baigent C, Blackwell L, Emberson J et al. Cholesterol Treatment Trialists' (CTT) Collaboration. Efficacy and safety of more intensive lowering of LDL cholesterol: a meta-analysis of data from 170,000 participants in 26 randomised trials. *Lancet* 2010; 376(9753):1670-81.
- Cholesterol Treatment Trialists' (CTT) Collaborators. The effects of lowering LDL cholesterol with statin therapy in people at low risk of vascular disease: meta-analysis of individual data from 27 randomised trials. *Lancet* 2012; 380(9841): 581-90.
- deVries FM, Denig P, Pouwels KB et al. Primary prevention of major cardiovascular and cerebrovascular events with statins in diabetic patients: a meta-analysis. *Drugs* 2012; 72(18):2365-73.
- Ni Chroinin D, Asplund K, Asberg S et al. Statin Therapy and Outcome After Ischemic Stroke: Systematic Review and Meta-Analysis of Observational Studies and Randomized Trials. *Stroke* 2013; 44(2): 448-56.
- Cannon CP, Steinberg B A, Murphy S A et al. Meta-analysis of cardiovascular outcomes trials comparing intensive versus moderate statin therapy. *Am J Cardiol* 2006;48(3):438-45.
- Cannon C, Braunwald E, McCabe CH et al. Intensive versus Moderate Lipid-lowering with statins after Acute Coronary Syndromes. *N Engl J Med* 2004;350:1495-504.
- McKiney JS, Kostis WJ. Statin therapy and the risk of intracerebral hemorrhage: a meta-analysis of 31 randomized controlled trials. *Stroke* 2012;43(8):2149-56.
- Catapano A., Reiner Z, De Backer G, et al. EAS/EAS Guidelines for the management of dyslipidemias. The Task Force for the management of dyslipidemias of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Atherosclerosis Society (EAS). *Atherosclerosis* 2011;217S:S1-S44.
- European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice (version 2012): The Fifth Joint Task Force of the European Society of Cardiology and Other Societies on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice (constituted by representatives of nine societies and by invited experts). Developed with the special contribution of the European Association for Cardiovascular Prevention & Rehabilitation (EACPR). *Eur J Prev Cardiol* 2012;19(4):585-667.
- Furie K, Kasner SE, Adams RJ et al. Guidelines for prevention of stroke in patients with stroke or transient Ischemic attack. A Guideline for Healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke association. *Stroke* 2011; 42:227-76.

Поступила: 22.07.2013

Принята в печать: 29.07.2013

ПРЕДСЕРДНЫЙ ФИБРОЗ – МОРФОЛОГИЧЕСКАЯ ОСНОВА ФИБРИЛЛЯЦИИ ПРЕДСЕРДИЙ

О.М. Драпкина*, А.В. Емельянов

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

Рассматривают механизмы предсердного фиброза, включая роль серотонина в развитии этого поражения у больных фибрилляцией предсердий. Обсуждают новые терапевтические подходы к лечению фибрилляции предсердий, направленные на уменьшение предсердного фиброза.

Ключевые слова: фибрилляция предсердий, предсердный фиброз, серотонин.

Рациональная фармакотерапия в кардиологии 2013;9(4):417-419

Atrial fibrosis is a morphological basis of atrial fibrillation

O.M. Drapkina*, A.V. Emelyanov

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

Mechanisms of atrial fibrosis including the role of serotonin in the development of this lesion in patients with atrial fibrillation are presented. New approaches to the treatment of atrial fibrillation aimed at atrial fibrosis reduction are discussed.

Key words: atrial fibrillation, atrial fibrosis, serotonin.

Ration Pharmacother Cardiol 2013;9(4):417-419

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

Введение

Здоровый человек вспоминает о том, что у него есть сердце, в трех случаях: когда оно замирает от счастья, когда выпрыгивает из груди от радости и когда трепещет от восторга. Последнее состояние врачи-кардиологи во всем мире называют мерцательной аритмией, которая включает в себя 2 нарушения ритма сердца – фибрилляцию и трепетание предсердий (ФП/ТП), и считается одной из самых распространенных патологий сердца. Именно от ФП на планете ежегодно умирают миллионы людей. И это еще не все: по данным ученых к 2050 г. частота встречаемости ФП повысится, как минимум, в три раза [1]. Сейчас основным способом лечения пациентов с ФП является медикаментозная терапия, несмотря на растущее число интервенционных вмешательств. Формирование ФП сопряжено с прогрессивным структурным и электрическим ремоделированием предсердий. Детальные механизмы ремоделирования при мерцательной аритмии до настоящего времени еще полностью не выяснены. Известно, что в предсердиях этот процесс характеризуется пролиферацией и дифференцировкой фибробластов и миофибробластов с последующим увеличением синтеза коллагеновых волокон с образованием фиброзной ткани. Коллаген I и III типов синтезируется из проколлагеновых предшественников (PIP, TIMP-1), содержащих С-терминальный пропептид из проколлагена-I типа [PICP] и N-терминальный пропептид из проколлагена III типа

[PIIINP]. У пациентов с ФП увеличение предсердного фиброза наблюдается при биопсии и аутопсии [2-4]. Различают субэндокардиальный, межмышечный и периваскулярный виды стромального фиброза миокарда. Предсердный интерстициальный фиброз в желудочках и предсердиях представлен двумя разновидностями: перимизиальным (группы мышечных волокон, окруженные коллагеновым матриксом) и эндомизиальным (каждое мышечное волокно окружено коллагеновым матриксом). Эндомизиальный интерстициальный фиброз гораздо более выражен в предсердиях [5]. Структурное ремоделирование в предсердиях модифицирует электрическую проводимость и возбудимость и обеспечивает субстрат для поддержания ФП. Данный электро-анатомический субстрат вызывает появление множественных мелких очагов циркуляции возбуждения (re-entry), которые дают возможность для закрепления данного нарушения ритма сердца. При ФП происходят изменения электрофизиологических свойств, механической функции и ультраструктуры предсердий, каждое из которых характеризуется различным течением во времени и разными патофизиологическими последствиями [6]. После начала ФП происходит укорочение эффективного рефрактерного периода в первые несколько дней [7]. Электрическое ремоделирование благоприятствует повышению стабильности ФП в течение первых дней после ее начала. Ведущими клеточными механизмами, лежащими в основе укорочения рефрактерного периода, являются подавление входящего тока ионов кальция через каналы L-типа и повышение ректификационных входящих токов ионов калия. Рефрактерный период предсердий стабилизируется в течение нескольких дней после восстановления синусового ритма. Также модифици-

Сведения об авторах:

Драпкина Оксана Михайловна – д.м.н., профессор кафедры пропедевтики внутренних болезней Первого МГМУ им. И.М.Сеченова

Емельянов Александр Владимирович – соискатель ученой степени к.м.н. той же кафедры

руются электрические и сократительные свойства предсердий, изменяется размер и состав внеклеточного матрикса. Вместе взятые данные изменения обеспечивают субстрат для возникновения и поддержания ФП.

Механизм предсердного фиброза

Пока ученые не могут детально выяснить механизмы и сигнальные пути, которые участвуют в структурном ремоделировании и прогрессировании предсердного фиброза. Известна роль ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС), трансформирующего фактора роста TGF- β_1 , воспаления и окислительного стресса, а также то, что профибротические сигналы воздействуют на баланс матриксных металлопротеиназ (MMPs).

Ренин-ангиотензин-альдостероновая система и предсердный фиброз

Прогрессированию предсердного фиброза способствует гиперактивация РААС. Различные сигнальные системы, в особенности с участием ангиотензина II (AT II) и связанных с ним посредников, играют решающую роль в формировании предсердного фиброза. Активация рецепторов AT II 1-го типа стимулирует процессы накопления протеинов внеклеточного матрикса и фиброза [8]. Влияние ангиотензина II на состав внеклеточного матрикса и экспрессию коллагена частично опосредовано локальным синтезом цитокина TGF- β_1 .

TGF- β_1 и предсердный фиброз

TGF- β_1 (трансформирующий фактор роста бета) является многофункциональным профибротическим цитокином, который контролирует производство и состав внеклеточного матрикса. Основными кардиальными эффектами TGF- β_1 являются: гипертрофия, фиброз и апоптоз. TGF- β_1 стимулирует рост фибробластов путем стимуляции T β RI и T β RII рецепторов. TGF- β_1 способствует прогрессированию предсердного фиброза посредством влияния на сигнальную систему SMAD (индукция фосфорилирования SMAD2). Избыточная же экспрессия TGF- β_1 усиливает синтез внеклеточного матрикса и стимулирует прогрессирование органного фиброза. TGF- β_1 играет важную роль в сердечно-сосудистой системе, принимая участие в образовании рубцовой ткани после инфаркта миокарда, гипертрофии миокарда, стабилизации атеросклеротической бляшки [9]. Известно, что уровень TGF- β_1 у пациентов с мерцательной аритмией выше, чем у пациентов с синусовым ритмом. Кроме того, активация TGF- β_1 -рецепторов также приводит к экспрессии фактора роста соединительной ткани (CTGF), который высвобождается локально, что еще больше стимулирует белки внеклеточного матрикса и усиливает прогрессирование предсердного фиброза. В итоге накопление фибриллярного и нефибрил-

лярного коллагена приводит к прогрессированию предсердного фиброза и поддержанию мерцательной аритмии. Молекулярной основой предсердного фиброза у больных с ФП является селективное повышение регуляции MMP-1,9 и снижение регуляции тканевых ингибиторов металлопротеиназ (TIMP-1,9) в предсердии, что в свою очередь проявляется повышенным синтезом коллагена I типа [9].

Окислительный стресс, воспаление и предсердный фиброз

Структурное ремоделирование левого предсердия является основополагающим механизмом для становления и сохранения мерцательной аритмии, где предсердный фиброз является преобладающим фактором. Есть доказательства участия окислительного стресса и воспаления в патогенезе предсердного фиброза. У больных с мерцательной аритмией нарастает уровень воспалительных маркеров: интерлейкины (IL-6,8,10), фактор некроза опухоли (TNF- α), моноцитарный хемотаксический протеин (MCP-1), сосудистый эндотелиальный фактор роста (VEGF), мозговой натрийуретический пептид (NTproBNP). У пациентов с «изолированной» ФП было выявлено наличие фиброза и воспалительных изменений [10]. Данный факт доказывает связь воспаления и мерцательной аритмии. Воспалительно-клеточная инфильтрация и перегрузка кальцием способствует окислительному повреждению ткани предсердий, стимулирует формирование предсердного фиброза и поддержание ФП. Кроме того, активные формы кислорода косвенно активизируют РААС.

Серотонин и предсердный фиброз

На сегодняшний день имеются данные об участии серотонина в патогенезе предсердного фиброза. В ряде работ показано активное участие серотонина в процессах пролиферации эндотелиоцитов и гладкомышечных клеток сосудов, что является неотъемлемым звеном патогенеза атеросклероза, артериальной и легочной гипертензии, ишемической болезни сердца, ФП, сердечной недостаточности [11-13].

Структурное ремоделирование в качестве терапевтической мишени Модуляция ренин-ангиотензин-альдостероновой системы

Поскольку ангиотензин II играет важную роль в развитии предсердного фиброза, ингибирование ангиотензинпревращающего фермента (АПФ) или блокада ATII-рецепторов предсердий могут быть полезными при лечении мерцательной аритмии. Блокаторы ангиотензиновых рецепторов и ингибиторы АПФ снижают продукцию белков внеклеточного матрикса, в т.ч. коллагена I и III типа.

Антагонизм в отношении TGF- β_1 пути

Ведутся исследования направленные на изменение TGF- β_1 пути как способа профилактики и лечения мерцательной аритмии. Перспективными лекарственными средствами являются анти-TGF- β_1 моноклональные антитела – препараты, снижающие экспрессию TGF- β_1 .

Статины, антиоксиданты, кортикостероиды, антагонисты 5-HT рецепторов

Плейотропные эффекты статинов могут иметь потенциально полезное влияние на ФП. Имеются данные о благоприятном влиянии перорального приема аскорбиновой кислоты, селективных антагонистов с высоким сродством к 5-HT₄-рецепторам предсердий и терапии глюкокортикостероидами на течение ФП.

Заключение

Когда мы говорим о мерцательной аритмии, необходимо помнить, что это не только самое распространенное нарушение ритма сердца в мире, но и серьезная проблема для здравоохранения. Распростра-

ненность ФП растет, и не только вследствие старения населения. До настоящего времени точные механизмы ремоделирования при ФП еще полностью не выяснены. Также очевидно, что патофизиология мерцательной аритмии отличается у различных пациентов. Знание точных механизмов ФП поможет обеспечить ориентацию на конкретные патофизиологические звенья. Профилактика ремоделирования является очень привлекательным направлением, однако ее возможности еще предстоит изучить. Выбор антиаритмических препаратов пока ограничен и далек от идеала. Остается надеяться, что появление новых препаратов сможет предоставить большие возможности, и мы сможем приблизиться к терапевтическим идеалам в управлении аритмией. И тогда о том, что «сердце трепещет в груди», будут писать только поэты и влюбленные.

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

Литература

1. Savelieva I, Camm J. Update on atrial fibrillation: part I. Clin Cardiol 2008; 31: 55-62.
2. Burstein B, Nattel S. Atrial fibrosis: mechanisms and clinical relevance in atrial fibrillation. J Am Coll Cardiol 2008; 51:802-9.
3. Everett TH, Olgin JE. Atrial fibrosis and the mechanisms of atrial fibrillation. Heart Rhythm 2007; 4: S24-27.
4. Frustaci A, Chimenti C, Bellocci F, et al. Histological substrate of atrial biopsies in patients with lone atrial fibrillation. Circulation 1997; 96:1180-4.
5. Tseluyko B. J., Dmitriev SY The role of interstitial fibrosis as a predictor of atrial fibrillation. Medical Emergency conditions in 2007, 3 (10): 124-6. Russian (Целуйко В. И., Дмитриев С.Ю. Роль интерстициального фиброза как предиктора возникновения фибрилляции предсердий. Медицина Неотложных Состояний 2007; 3(10): 124-6).
6. Schotten U., Verheule S., Kirchhof P., Goette A. Pathophysiologic mechanisms of atrial fibrillation – a translational appraisal. Physiol Rev 2011;91(1):265-325.
7. Daoud E.G., Bogun F., Goyal R., et al. Effect of atrial fibrillation on atrial refractoriness in humans. Circulation 1996; 94: 1600-1606.
8. Drapkina OM. RAAS and fibrosis. Hepato-cardiac relationship. Russian Journal of Medicine, 2011; 18: 1136-9. Russian (Драпкина О.М. РААС и фиброз. Гепатокардиальные связи. Русский Медицинский Журнал 2011; 18: 1136-9).
9. Cipollone F, Fazia M., Mincione G., et al. Increased expression of transforming growth factor-beta1 as a stabilizing factor in human atherosclerotic plaques. Stroke 2004; 35: 2253-7.
10. Frustaci A., Chimenti C., Bellocci F., et al. Histological substrate of atrial biopsies in patients with lone atrial fibrillation. Circulation 1997; 96: 1180-4.
11. Pacala R., Benedict C.R. Effect of serotonin and thromboxane A2 on endothelial cell proliferation: effect of specific receptor antagonist. J Lab Clin Med 1998; 131:527-37.
12. Pacala R., Willerson J.T., Benedict C.R. Effect of serotonin, thromboxane A2 and specific antagonist on vascular smooth muscle cell proliferation. Circulation 1997;96:2280-6.
13. Nigmatullina RR, Mirolyubov LM, Mustafin AA. Serotonergic system in the pathogenesis of formation of pulmonary arterial hypertension in children with congenital heart defects. Kazan Medical Journal 2009; (3): 309-13. Russian (Нигматуллина Р.Р., Миролюбов Л.М., Мустафин А.А. Серотонинергическая система в патогенезе формирования легочной артериальной гипертензии у детей с врожденными пороками сердца. Казанский Медицинский Журнал 2009; (3): 309-13).

Поступила: 30.04.2013

Принята в печать: 11.07.2013

ПРИМЕНЕНИЕ БЕТА-АДРЕНОБЛОКАТОРОВ В ПЕРИОПЕРАЦИОННОМ ПЕРИОДЕ: НАСКОЛЬКО УБЕДИТЕЛЬНЫ ДОКАЗАТЕЛЬСТВА?

В.В. Самойленко^{1*}, О.П. Шевченко¹, В.И. Бурцев²

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

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

Оптимизация лекарственной терапии в предоперационном периоде является краеугольным камнем концепции модификации риска развития сердечно-сосудистых осложнений в периоперационном периоде, и в этой связи особое внимание в последнее время уделяется применению бета-адреноблокаторов. К настоящему времени накоплена убедительная доказательная база по применению данного класса препаратов в периоперационном периоде, послужившая основой для разработки клинических рекомендаций. В то же время результаты крупных рандомизированных исследований по изучению применения бета-адреноблокаторов носят противоречивый характер, в связи с чем их неоднозначная интерпретация привела к появлению существенных различий в классах рекомендаций и уровнях их доказательности.

Проведен анализ результатов основных исследований и положений рекомендаций международных и национальных профессиональных медицинских обществ в отношении применения бета-адреноблокаторов у пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями с целью снижения риска развития кардиальных осложнений в периоперационном периоде при плановых внесердечных хирургических вмешательствах.

Ключевые слова: бета-адреноблокаторы, послеоперационный период, сердечно-сосудистые осложнения.

Рациональная фармакотерапия в кардиологии 2013;9(4):420-426

Use of beta-blockers in the perioperative period: how strong are the evidences?

V.V. Samoylenko^{1*}, O.P. Shevchenko¹, V.I. Burtsev²

¹ Russian National Research Medical University named after N.I. Pirogov. Ostrovitianova ul. 1, Moscow, 117997 Russia

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

Optimization of the pharmacotherapy in preoperative period is the cornerstone of the concept of risk modification of cardiovascular complications in the perioperative period. Therefore, special attention has recently been focused on the use of beta-blockers in the postoperative period. Nowadays convincing evidence base for the use of this class of drugs in the perioperative period that was the basis for the development of clinical guidelines is accumulated. Moreover, results of large randomized trials of beta-blockers are controversial. This has resulted in significant differences in the classes of recommendations and levels of evidence.

Analysis of the results of basic researches and the provisions of recommendations of the international and national professional medical societies on the use of beta-blockers in patients with cardiovascular disease to reduce the risk of cardiac complications in the perioperative period for planned extracardiac surgical procedures is presented.

Key words: beta-blockers, postoperative period, cardiovascular complications.

Ration Pharmacother Cardiol 2013;9(4):420-426

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

Введение

Неуклонный рост числа хирургических операций, наблюдающийся во всем мире, является отражением изменения парадигмы хирургии как мощного медико-индустриального комплекса, опирающегося на научно-технический прогресс и социально-экономические факторы, определяющие возрастающую потребность в хирургической помощи населению. Ежегодно выполняется более 230 миллионов хирургических операций [1], при этом в стационарах России ежегодно проводится порядка 9,4 млн. хирургических операций, и еще около 5,8 млн. хирургических вмешательств осуществляется в амбулаторно-поликлинических учреждениях [2]. Достижения в области анестезиологии, оперативной хи-

рургии и медицины периоперационного периода в целом привели к значительному снижению общей периоперационной летальности и частоты фатальных осложнений, связанных с анестезиологическим пособием, при том, что удельный вес пациентов высокого риска имеет отчетливую тенденцию к росту [3]. Оптимизация лекарственной терапии в предоперационном периоде является краеугольным камнем концепции модификации риска развития сердечно-сосудистых осложнений в периоперационном периоде, и в этой связи особое внимание в последнее время уделяется применению бета-адреноблокаторов (БАБ). К настоящему времени накоплена убедительная доказательная база по применению данного класса препаратов в периоперационном периоде, послужившая основой для разработки клинических рекомендаций. В то же время, до сих пор по ряду позиций в различных рекомендациях содержатся очевидные противоречия, поэтому цель настоящего обзора заключается в анализе положений рекомендаций международных и национальных профессиональных медицинских обществ в отношении применения БАБ у пациентов с сердечно-со-

Сведения об авторах:

Самойленко Валерий Вячеславович — к.м.н., доцент кафедры кардиологии РНИМУ им. Н.И. Пирогова

Шевченко Олег Петрович — д.м.н., профессор, заведующий той же кафедрой

Бурцев Владимир Иванович — д.м.н., профессор кафедры семейной медицины факультета послевузовского профессионального образования врачей Первого МГМУ им. И.М. Сеченова

судистыми заболеваниями с целью снижения риска развития кардиальных осложнений в периоперационном периоде при плановых внесердечных хирургических вмешательствах.

Бета-адреноблокаторы в хирургии: за и против

В 70-х г.г. прошлого века обычная клиническая практика заключалась в отмене БАБ перед хирургическими вмешательствами во избежание возможного торможения нормального гемодинамического ответа и развития артериальной гипотонии во время наркоза [4]. В 80-х г.г. были проведены исследования, в которых было показано, что тахикардия в периоперационном периоде ассоциируется с увеличением частоты развития сердечно-сосудистых осложнений, что послужило патофизиологической базой для эмпирического назначения БАБ пациентам хирургического профиля. В этот же период было проведено два небольших рандомизированных исследования, которые продемонстрировали снижение частоты развития сердечно-сосудистых осложнений в периоперационном периоде на фоне применения БАБ [5,6].

Первое крупное исследование The Multicenter Study of Perioperative Ischemia (McSPI), в котором убедительно показано преимущество фармакологической блокады бета-адренорецепторов в периоперационном периоде, было проведено только в 1996 г [7]. В исследование включались пациенты с верифицированной ишемической болезнью сердца (ИБС) или наличием высокого риска ее развития, которым проводились плановые внесердечные хирургические операции. В качестве первичной конечной точки была выбрана смерть от всех причин через 6 мес, 1 и 2 г. после операции. Вторичная комбинированная конечная точка включала в себя инфаркт миокарда, нестабильную стенокардию, застойную сердечную недостаточность, реваскуляризацию миокарда и/или смерть. Результаты исследования продемонстрировали достоверное преимущество в группе активного лечения (атенолол) по сравнению с группой плацебо-контроля как в отношении первичной, так и вторичной конечных точек. Через 2 г. в группе фармакологического вмешательства смертность от всех причин составила 10% по сравнению с 21% в группе плацебо-контроля. Следует отметить, что при интерпретации результатов данного исследования необходимо учитывать его ограничения. Во-первых, пациенты, уже находившиеся на терапии БАБ, не исключались из исследования, поэтому, когда они попадали при рандомизации в группу плацебо, препарат им автоматически отменялся, что могло повлечь за собой развития синдрома отмены со всеми вытекающими последствиями. Во-вторых, в анализ включались только выписанные из стационара пациенты, то есть классический анализ в соответствии с результатами ран-

домизации (intention-to-treat) не проводился. При включении в анализ также умерших в стационаре больных различия в достижении первичной конечной точки через 2 г. уже не достигали статистически достоверных различий. Дальнейший анализ результатов, полученных на этой же когорте пациентов, показал статистически значимое снижение ишемии миокарда в группе активного лечения с 34% до 15%. В то же время, несмотря на улучшение выживаемости к концу второго наблюдения в группе активного лечения, различий в частоте развития сердечно-сосудистых осложнений в периоперационном периоде выявлено не было [8].

В первое исследование Dutch Echocardiographic Cardiac Risk Evaluation Applying Stress Echocardiography (DECREASE I) были включены пациенты с положительными результатами стресс-эхокардиографии с добутамином, которым проводились хирургические операции на крупных магистральных артериях [9]. Пациенты были рандомизированы (без двойного ослепления) на две группы, в первой из которых проводилась обычная предоперационная подготовка, пациентам второй группы назначался бисопролол. Из исследования исключались пациенты, уже получавшие терапию БАБ, а также пациенты с распространенными нарушениями локальной сократимости миокарда, по данным стресс-эхокардиографии. Бисопролол назначался не позднее, чем за нед до операции (в среднем за 37 дней), и его прием продолжался в течение мес после операции. Стартовая доза бисопролола составляла 5 мг в сутки, при необходимости с последующим увеличением до достижения целевых значений ЧСС в пределах 51–79 ударов в мин (максимально 10 мг в сут). Тем пациентам, у которых в периоперационном периоде ЧСС превышала 80 в мин, назначался метопролол внутривенно. Результаты исследования продемонстрировали статистически значимое уменьшение частоты достижения комбинированной первичной конечной точки (смерть от сердечно-сосудистых причин + нефатальный инфаркт миокарда) к концу первого мес после операции (34% в группе стандартной терапии и 3,4% в группе бисопролола). Исследование было завершено досрочно в связи с очевидным преимуществом назначения бисопролола, при этом всего было включено только 112 пациентов при 20 случаях достижения конечной точки.

В исследование POBBLE (Perioperative beta-blockade) были включены пациенты без установленного диагноза ИБС, которым предстояло хирургическое вмешательство на интрааренальном отделе брюшной аорты и крупных магистральных артериях в условиях общей анестезии [10]. Пациенты, уже получающие БАБ, из исследования исключались. Пациентам, рандомизированным в группу активного лечения, при поступлении в стационар назначался метопролол, прием которого продолжался в течение 7 дней после операции. В ка-

честве конечных точек исследования были выбраны смерть от сердечно-сосудистых причин, развитие сердечно-сосудистых осложнений в течение 30 дней после операции, смерть от всех причин и продолжительность госпитализации. К концу периода наблюдения статистически значимых различий в частоте развития сердечно-сосудистых осложнений между двумя группами получено не было (34% в группе плацебо и 32% в группе активного лечения). В группе метопролола наблюдалось уменьшение длительности госпитализации (10 сут и 12 сут, соответственно; $p=0,02$). В то же время в группе метопролола было больше пациентов, которым интраоперационно потребовалось проведение инотропной поддержки. Особенность дизайна данного исследования была в том, что доза метопролола назначалась исходя из веса пациента, при этом какие-либо целевые параметры достижения ЧСС в расчет не принимались.

В исследование DIPOM (Diabetic POstoperative Mortality and Morbidity) были включены пациенты с сахарным диабетом, которым в зависимости от результатов рандомизации назначались плацебо или метопролол в дозе 100 мг в сут [11]. Назначение метопролола проводилось в день операции и продолжалось в течение максимально 8 дней после. Исследователи не выявили значимых различий в частоте развития сердечно-сосудистых осложнений и смерти к концу 18 мес периода наблюдения. В то же время в группе метопролола отмечалось значимое увеличение частоты развития интраоперационной гипотензии и брадикардии.

В исследовании MaVS (Metoprolol after Vascular Surgery) пациентам в группе активного лечения назначался метопролол (перорально или внутривенно) за 2 ч до операции и через 2 ч после [12]. Доза препарата рассчитывалась исходя из веса пациента. Терапия метопрололом продолжалась до окончания пребывания пациента в стационаре или максимально в течение 5 дней после операции. Исследование MaVS, как и исследование DIPOM, не выявило значимых различий в частоте развития сердечно-сосудистых осложнений и смерти к концу первого мес при значимом увеличении частоты развития интраоперационной гипотензии и брадикардии.

В исследовании BBSA (Swiss Beta Blocker in Spinal Anesthesia) изучался кардиопротективный эффект бисопролола, назначаемого в течение 10 дней пациентам с ИБС, которым планировалось хирургическое вмешательство в условиях спинальной анестезии [13]. Доза препарата (5–10 мг) определялась исходя из показателей ЧСС и систолического АД, первое назначение осуществлялось за 3 ч до операции. В течение года наблюдения в группах бисопролола и плацебо не было выявлено значимых различий в частоте достижения комбинированной первичной конеч-

ной точки в виде смерти от сердечно-сосудистых причин, нефатального инфаркта миокарда, нестабильной стенокардии, застойной сердечной недостаточности и острых цереброваскулярных осложнений. В данном исследовании было показано, что риск развития сердечно-сосудистых осложнений увеличивается у пациентов с наличием мутаций в аллеле гена бета₁-адренорецепторов.

В исследование POISE (PeriOperative ISschemic Evaluation) было включено более 8000 пациентов с установленным диагнозом ИБС или высоким риском ее наличия [14]. В группе активного лечения за 2–4 ч до операции назначался метопролол сукцинат пролонгированного действия в дозе 100 мг, при развитии брадикардии или артериальной гипотонии после приема первой дозы метопролола препарат отменялся. Если в течение 6 ч после операции наблюдалось увеличение ЧСС более 80 в мин при отсутствии гипотонии, назначалась вторая доза препарата. Через 12 ч после операции при отсутствии гипотонии и брадикардии препарат назначался в дозе 200 мг, после чего прием препарата продолжался в этой же дозе еще в течение 30 дней. При невозможности перорального приема метопролол назначался внутривенно каждые 6 ч в дозе 15 мг. К окончанию периода наблюдения в группе активного лечения отмечено значимое снижение частоты достижения комбинированной первичной конечной точки (смерть от сердечно-сосудистых причин, нефатальный инфаркт миокарда и нефатальная остановка сердца), при этом наибольший вклад в этот эффект внесло снижение частоты развития инфаркта миокарда (4,2% в группе метопролола и 5,7% в группе плацебо, $p=0,0017$). В то же время в группе метопролола наблюдалось значимое увеличение частоты смерти от всех причин (3,1% в группе метопролола и 2,3% в группе плацебо; $p=0,0317$) и развития инсульта (1% в группе метопролола и 0,5% в группе плацебо; $p=0,0053$).

В четвертое исследование Dutch Echocardiographic Cardiac Risk Evaluation Applying Stress Echocardiography (DECREASE IV) было включено более 1000 пациентов с промежуточным риском в соответствии с пересмотренным индексом сердечного риска (RCRI) [15]. Результаты исследования показали, что в группе пациентов, получавших бисопролол, который назначался за 30 дней до операции с достижением целевых значений ЧСС в пределах 50–70 в мин, к концу первого мес после операции наблюдалось значимое снижение частоты развития инфаркта миокарда и смерти от сердечно-сосудистых причин. Однако, как и в первом исследовании DECREASE, при рандомизации не применялось ослепление, расчетное количество пациентов так и не было включено в исследование, а вместо ожидавшихся 20% пациентов, уже получавших БАБ, их удельный вес составил 78%.

Необходимо отметить, что имеются работы и отечественных ученых по прогнозированию и профилактике кардиальных осложнений, оптимизации хирургической тактики при внесердечных хирургических вмешательствах. В работе Е.А. Сурковой было отмечено достоверное снижение частоты развития ишемии и инфаркта миокарда во время и в первые трое суток после операции каротидной эндартэктомии у больных, относящихся к группе высокого кардиального риска при применении кардиоселективных липофильных БАБ метопролола тартрата и небиволола [16]. В рамках данного исследования было проведено обследование и лечение 147 пациентов, распределенных на 3 равнозначные группы: 1-я группа получала стандартную медикаментозную терапию и атенолол 50–100 мг/сут, 2-я — метопролола тартрат в той же дозе, 3-я — небиволол в дозе 5 мг/сут. Все пациенты наблюдались в течение 7 суток до операции и 3 суток после. В результате статистического анализа было установлено, что риск развития ишемии и инфаркта миокарда в послеоперационном периоде значимо снижался во 2-й и 3-й группах в сравнении с контрольной группой ($p < 0,05$), в то время как различия по частоте возникновения коронарной недостаточности в 1-й группе по сравнению с контрольной не были достоверными. Влияние всех трех БАБ на частоту развития аритмий сердца после операции каротидной эндартэктомии оказалось недостоверным. В 2010 г. О.Л. Барабаш с соавт. опубликовали результаты открытого рандомизированного исследования по влиянию БАБ на уровень артериального давления и периоперационные осложнения у 123 пациентов при плановой лапароскопической холецистэктомии. Больным назначался биспролол в предоперационном периоде, результаты наблюдения сравнивались с таковыми в контрольной группе с применением антигипертензивной терапии без БАБ. Использование в предоперационном периоде у пациентов с АГ биспролола позволило снизить гемодинамические проявления стресса. У пациентов первой группы ЧСС была значимо ниже во время интубации ($p < 0,001$), систолическое АД — во время наложения карбоксиперитонеума ($p < 0,05$) и в конце операции ($p < 0,05$) при сравнении с параметрами 2-й группы [17].

Бета-адреноблокаторы в хирургии: анализ и рекомендации

Таким образом, результаты проведенных крупных рандомизированных исследований по изучению эффективности применения БАБ в периоперационном периоде очевидно носят противоречивый характер. Первый крупный мета-анализ исследований, посвященный изучению данной проблемы, был проведен Lindenaуer P.K., и соавт. в 2005 г. Результаты проведенного анализа показали, что применение БАБ в периопера-

ционном периоде уменьшает риск развития сердечно-сосудистых осложнений и смерти только у пациентов с суммой баллов > 2 по RCRI, в то время как у пациентов с низким и промежуточным риском применение препаратов данного класса оказывается неэффективным и даже вредным [18]. В данной работе авторами использовался непараметрический метод отбора, подобного по коэффициенту склонности (вероятности). В недавно проведенном исследовании с применением аналогичного статистического метода изучали связь применения БАБ с 30-дневной смертностью и развитием кардиальных осложнений (остановкой сердца и инфарктом миокарда с зубцом Q) у пациентов, подвергающихся несердечным вмешательствам. Из 136745 пациентов, включенных в анализ, 1568 пациентов (1,1%) умерло в первые 30 дней, при этом сердечно-сосудистая заболеваемость составила 0,9%. Исследователи определили, что пациенты, получавшие БАБ, имели риск смерти на 27% ниже. Значительная связь БАБ со снижением смертности была отмечена у пациентов с 2 достоверными факторами кардиологического риска (снижение на 37%), 3 факторами (снижение на 46%) и 4 факторами (снижение смертности на 60%). Также БАБ снижали риск сердечно-сосудистых осложнений на 33%. Исследователи пришли к выводу, что раннее назначение БАБ после операции имеет положительное действие, а определение факторов сердечно-сосудистого риска позволяет определить категорию пациентов, у которых польза от применения препаратов данного класса будет значительно перевешивать риск от их использования [19].

Результаты другого крупного мета-анализа, уже включавшего последние исследования, показали отсутствие эффекта от применения БАБ в периоперационном периоде в плане уменьшения смертности от всех причин, от сердечно-сосудистых заболеваний и частоты развития сердечной недостаточности. Применение препаратов данного класса сопровождается уменьшением частоты развития нефатального инфаркта миокарда на 35% (NNT 63) и ишемии миокарда на 64% (NNT 16) при увеличении риска развития нефатального инсульта на 116% (NNH 293) [20].

Впервые положения, касающиеся применения БАБ в периоперационном периоде, были включены в рекомендации American College of Physicians (ACP) в 1997 г. [21]. Основная позиция заключалась в том, что всем пациентам с установленным диагнозом ИБС или наличием высокого риска ее развития при отсутствии противопоказаний следует назначать атенолол в периоперационном периоде. Первые структурированные рекомендации по предоперационному обследованию и подготовке пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями к внесердечным операциям, разработанные с позиции научно-обоснованной практики и до-

казательной медицины, были созданы экспертами АСС/АНА в 1996 г [22]. Положения, касающиеся применения БАБ, появились в обновленной версии этих рекомендаций, опубликованных в 2002 г [23]. В данных рекомендациях к I классу были отнесены случаи, когда пациенты уже получали БАБ для контроля клинических проявлений артериальной гипертензии, стенокардии, или нарушений сердечного ритма, либо, когда у пациентов, которым предстояла хирургическая операция на магистральных артериях, при предоперационном обследовании по данным неинвазивных тестов выявлена ишемия миокарда. Назначение БАБ пациентам с выявленными при предоперационном обследовании артериальной гипертензией, ИБС или «больших» факторов риска ее развития было отнесено к IIa классу. В 2006 г. была издана обновленная версия рекомендаций с фокусом на применение бета-адреноблокаторов [24], а в 2007 г. появилась и новая полноценная версия рекомендаций АСС/АНА по предоперационному обследованию и подготовке пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями к плановым внесердечным операциям [25]. Несмотря на их критику в отношении слабой доказательной базы [26], эти рекомендации еще на протяжении двух лет оставались в своем роде единственным клиническим руководством. В рекомендациях АСС/АНА (2007) назначение БАБ пациентам, уже получающих эти препараты для контроля клинических проявлений артериальной гипертензии, стенокардии, или нарушений сердечного ритма, было отнесено к уровню IC, а применение БАБ с наивысшим уровнем доказательной базы (IB) было показано па-

циентам с признаками ишемии миокарда, которым предполагается проведение большого хирургического вмешательства на сосудах, по данным неинвазивных тестов. В последующем в 2009 г. АСС/АНА были выпущены дополнения к данным рекомендациям, которые были специально посвящены применению БАБ в периоперационном периоде [27]. В пересмотренном варианте уровень доказательной базы для данных показаний был понижен до IIa, при этом характеристика категории пациентов дополнена наличием высокого риска, связанного с имеющейся ИБС, и сделаны указания на необходимость титрования дозы препаратов до достижения целевых значений ЧСС и АД. Таким образом, после пересмотра рекомендаций наивысший уровень доказательной базы для применения БАБ остался у категории пациентов, уже находящихся на терапии препаратами данного класса (IC). Еще одним возможным показанием к назначению БАБ (IIaB), в соответствии с пересмотренными рекомендациями АСС/АНА, стало проведение хирургической операции промежуточного риска у пациентов с диагностированной ИБС или более, чем 1 клиническим фактором риска. Польза применения БАБ у пациентов с отсутствием или 1 фактором риска, независимо от степени хирургического риска, по мнению составителей рекомендаций, является неопределенной. В 2009 г. были опубликованы первые объединенные рекомендации Европейского кардиологического общества и Европейского общества анестезиологов по предоперационной подготовке и обследованию кардиологических больных [28]. Несмотря на то, что доказательная база, положенная в

Таблица 1. Сравнение рекомендаций ESC/ESA и АСС/АНА I и IIa классов в отношении показаний к применению бета-адреноблокаторов в периоперационном периоде

Рекомендации ESC/ESA (2009)	Рекомендации АСС/АНА (2009)
I класс (применение БАБ рекомендовано)	
Пациентам с установленным диагнозом ИБС или ишемией миокарда, по данным предоперационного обследования (IB)	Пациентам, уже получающим лечение БАБ по поводу заболеваний или состояний, в отношении которых показания к применению БАБ относятся к I классу рекомендаций АСС/АНА (IC)
Пациентам, подвергающимся хирургическим вмешательствам высокого риска (IB)	
Пациентам, уже получающим лечение БАБ по поводу ИБС, нарушений сердечного ритма или артериальной гипертензии (IC)	
IIa класс (возможность применения БАБ следует рассматривать в следующих случаях)	
Пациентам, подвергающимся хирургическим вмешательствам промежуточного риска (IIaB)	Пациентам, подвергающимся хирургическому лечению на крупных артериях, с установленным диагнозом ИБС или ишемией миокарда, по данным предоперационного обследования (IIaB)
Пациентам, уже получающим лечение БАБ по поводу ХСН с систолической дисфункцией (IIaC)	Пациентам с установленным диагнозом ИБС или высоким риском (>1 фактора риска), подвергающимся хирургическим вмешательствам промежуточного риска (IIaB)
	Пациентам, подвергающимся хирургическим вмешательствам на крупных артериях, при выявлении высокого риска (>1 фактора риска) при предоперационном обследовании (IB)

основу данных рекомендаций, является аналогичной таковой, использованной для разработки рекомендаций АНА/АСС, спектр применения БАБ в периоперационном периоде оказался существенно шире. Эксперты ESC/ESA рекомендуют назначение БАБ пациентам с установленным диагнозом ИБС или признаками ишемии миокарда, по данным неинвазивных нагрузочных тестов (IB), пациентам, которым планируется хирургическое вмешательство высокого риска (IB), пациентам, уже получающим терапию БАБ (IC), а также пациентам, которым планируется хирургическое вмешательство промежуточного риска (IIaB) (табл. 1).

В 2011 г. была издана серия рекомендаций национальных медицинских научных обществ, в которых также нашли отражение имеющиеся противоречия в отношении применения БАБ в периоперационном периоде. Рекомендации Бразильского кардиологического общества (SBC, 2011) предполагают назначение БАБ пациентам с клиническими проявлениями ишемии миокарда или ее признаками (IB для сосудистой хирургии и IC для остальных видов хирургических вмешательств), пациентам, уже получающим препараты данного класса (IB), а также пациентам с промежуточным сердечно-сосудистым риском, которым планируется вмешательство на артериях (IIaB) [29]. В соответствии с рекомендациями Французского общества анестезиологов-реаниматологов/Французского кардиологического общества (SFAR/SFC, 2011), назначение БАБ показано пациентам, уже получающим терапию препаратами этого класса, пациентам с наличием клинических проявлений коронарной недостаточности или признаков ишемии миокарда, по данным нагрузочных проб, а также пациентам с 2 и более клиническими факторами риска при предполагаемой операции высокого риска (GRADE 1+). При предстоящей операции промежуточного риска назначение БАБ оставляется на усмотрение врача, которому необходимо взвесить пользу от их применения и риск, связанный с развитием брадикардии и артериальной гипотонии в периоперационном периоде [30]. В рекомендациях ВНОК (2011) прием БАБ рекомендован, если пациент уже принимает препараты данного класса для лечения состояний, являющихся показаниями для их применения I класса в соответствии с рекомендациями ВНОК (IC), а также может быть рекомендован пациентам, подвергающимся сосудистым хирургическим вмешательствам, которые относятся к высокому кардиальному риску в связи с наличием ИБС или ишемии миокарда, индуцированной в ходе предоперационного нагрузочного тестирования (IIaB), пациентам, которые подвергаются хирургическому вмешательству промежуточного кардиального риска и у которых выявлена ИБС и/или наличие более 1 клинического фактора риска (IIaB), пациентам, которые имеют более одного клинического

фактора риска и подвергаются сосудистому хирургическому вмешательству (IIaC) [31].

Заключение

Таким образом, несмотря на то, что в основе рекомендаций лежат результаты практически одних и тех же исследований, между ними имеются достаточно существенные различия. Рекомендации ESC/ESA включают в себя 92 позиции, в то время как рекомендации АНА состоят из 63. Половина рекомендаций ESC относятся к классу I, при этом столько же имеют уровень доказательности C. Рекомендации ESC включают 24 рекомендации по снижению риска, из них почти половина относятся к классу I. Рекомендации АНА включают 13 рекомендаций по снижению риска, при этом к классу I отнесены только 2 позиции (15%). Уровень доказательности A присвоен только 1 рекомендации ESC по снижению риска и ни одной АНА, почти 50% рекомендаций относятся к уровню доказательности C, в связи с чем убедительность рекомендаций по некоторым позициям вызывает явные сомнения. С практической точки зрения единственным весомым аргументом при применении БАБ в периоперационном периоде является продолжение уже назначенной терапии препаратами данного класса по убедительно доказанным показаниям. Но даже в этих случаях необходимо соблюдать условия их безопасного применения в части, касающейся предотвращения развития гипотонии и брадикардии. В остальных клинических ситуациях очевидны определенные проблемы при принятии решения о начале терапии. Очевидно, что назначение БАБ в периоперационном периоде должно определяться наличием показаний к их применению независимо от предстоящей хирургической операции. Кроме того, в ряде случаев БАБ применяются в периоперационном периоде не только с целью снижения сердечно-сосудистого риска, а, например, для нейропротекции при травмах головного мозга или вводятся интратекально (эндолумбально, под оболочки спинного мозга) для усиления антиноцицептивного (противоболевого) эффекта [32]. Однако, рекомендуемый временной интервал (оптимально за месяц до операции) не всегда оправдан с точки зрения своевременности хирургического лечения, а титрование дозы до достижения целевых значений ЧСС нередко требует повторных врачебных консультаций. В большинстве исследований пациенты с клинически выраженными сопутствующими заболеваниями или низким функциональным классом исключались уже на этапе первичных критериев включения, что не отражает реальную клиническую практику и не позволяет экстраполировать полученные положительные результаты на данную категорию больных. Также не ясна эффективность применения

препаратов данного класса у пациентов, которым хирургическое лечение проводится в условиях регионарной анестезии. Наконец, возникает вопрос о выборе БАБ. Хотя не получено убедительных данных о преимуществе одного какого-либо БАБ над другим, практически все негативные результаты получены при применении метопролола [33], кроме того, результаты фармакогенетических исследований [34]

также свидетельствуют против того, чтобы данный препарат был средством выбора для применения в периоперационном периоде [35].

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

Литература

- Weiser TG, Regenbogen SE, Thompson KD, Haynes AB, Lipsitz SR, Berry WR, Gawande AA. An estimation of the global volume of surgery: a modelling strategy based on available data. *Lancet* 2008;372:139–44.
- Healthcare in Russia in 2011. Statistical Compendium. Moscow: Rosstat, 2011. Russian (Здравоохранение России 2011. Статистический сборник. М.: Росстат; 2011).
- Bainbridge D., Martin J., Arango M., Cheng D. Perioperative and anaesthetic-related mortality in developed and developing countries: a systematic review and meta-analysis. *Lancet* 2012; 380(9847): 1075–81.
- Poldermans D., Devereux P.J. The experts debate: perioperative beta-blockade for non-cardiac surgery – proven safe or not. *CCJM* 2009; 76(Suppl.4):S84–S92.
- Smulyan H, Weinberg SE, Howanitz PJ. Continuous propranolol infusion following abdominal surgery. *J Am Med Assoc* 1982; 247: 2539–42.
- Pasternack PF, Grossi EA, Baumann FG, et al. Beta blockade to decrease silent myocardial ischemia during peripheral vascular surgery. *Am J Surg* 1989; 158: 113–6.
- Mangano DT, Layug EL, Wallace A, Tateo I. Effect of atenolol on mortality and cardiovascular morbidity after noncardiac surgery. Multicenter Study of Perioperative Ischemia Research Group. *N Engl J Med* 1996; 335: 1713–20.
- Wallace A, Layug B, Tateo I, et al. Prophylactic atenolol reduces postoperative myocardial ischemia. *McSPI Research Group. Anesthesiology* 1998; 88: 7–17.
- Poldermans D, Boersma E, Bax JJ, et al. The effect of bisoprolol on perioperative mortality and myocardial infarction in high-risk patients undergoing vascular surgery. Dutch Echocardiographic Cardiac Risk Evaluation Applying Stress Echocardiography Study Group. *N Engl J Med* 1999; 341: 1789–94.
- Brady AR, Gibbs JS, Greenhalgh RM, et al. Perioperative beta-blockade (POBBLE) for patients undergoing infrarenal vascular surgery: results of a randomized double-blind controlled trial. *J Vasc Surg* 2005; 41: 602–9.
- Juul AB, Wetterslev J, Gluud C, et al. Effect of perioperative beta blockade in patients with diabetes undergoing major non-cardiac surgery: randomised placebo controlled, blinded multicentre trial. *Br Med J* 2006; 332: 1482.
- Yang H, Raymer K, Butler R, et al. The effects of perioperative beta-blockade: results of the Metoprolol after Vascular Surgery (MaVS) study, a randomized controlled trial. *Am Heart J* 2006; 152: 983–90.
- Zaug M, Bestmann L, Wacker J, et al. Adrenergic receptor genotype but not perioperative bisoprolol therapy may determine cardiovascular outcome in at-risk patients undergoing surgery with spinal block: the Swiss Beta Blocker in Spinal Anesthesia (BBSA) study: a double-blinded, placebo-controlled, multicenter trial with 1-year follow-up. *Anesthesiology* 2007; 107: 33–44.
- Devereaux PJ, Yang H, Yusuf S, et al. Effects of extended-release metoprolol succinate in patients undergoing non-cardiac surgery (POISE trial): a randomised controlled trial. *Lancet* 2008; 371: 1839–47.
- Dunkelgrun M, Boersma E, Schouten O, et al. Bisoprolol and fluvastatin for the reduction of perioperative cardiac mortality and myocardial infarction in intermediate-risk patients undergoing noncardiovascular surgery: a randomized controlled trial (DECREASE-IV). *Ann Surg* 2009; 249: 921–6.
- Surkova EA, Shchukin YV, Vachev AN. Effect of beta-blockers on the incidence of coronary complications in carotid endarterectomy. *Kazan Medical Journal* 2006; 87 (2): 90–91. Russian (Суркова Е.А., Щукин Ю.В., Вачев А.Н. Влияние бета-блокаторов на частоту развития коронарных осложнений при выполнении каротидной энтертеректомии. Казанский Медицинский Журнал 2006; 87(2): 90–91).
- Barabash O.L., Repnikova R.V., Shoforov T.V., Golofaeva O.I. Effect of beta-blockers on blood pressure, perioperative complications and hospital stay duration in patients with intermediate risk of cardiovascular complications after routine cholecystectomy: an open comparative randomized study. *Rational Pharmacother Card.* 2010; 6(5):667–672. Russian (Барабаш О.Л., Репникова Р.В., Шофоров Т.В., Голофаева О.И. Влияние бета-блокаторов на уровень артериального давления, периоперационные осложнения и длительность госпитализации у пациентов с промежуточным риском сердечно-сосудистых осложнений при плановой холецистэктомии: открытое сравнительное рандомизированное исследование. Рациональная фармакотерапия в кардиологии 2010; 6 (5): 667–72).
- Lindenauer PK, Pekow P, Wang K, et al. Perioperative beta-blocker therapy and mortality after major noncardiac surgery. *N Engl J Med* 2005; 353: 349–61.
- London M.J., Hur K., Schwartz G.G., Henderson W.G. Association of Perioperative β -Blockade With Mortality and Cardiovascular Morbidity Following Major Noncardiac Surgery. *JAMA* 2013;309(16):1704–13.
- Bangalore S, Wetterslev J, Pranesh S, et al. Perioperative beta blockers in patients having noncardiac surgery: a meta-analysis. *Lancet* 2008; 372: 1962–76.
- Palda VA, Detsky AS. Perioperative assessment and management of risk from coronary artery disease. *Ann Intern Med* 1997; 127: 313–28.
- Eagle KA, Brundage BH, Chaitman BR, et al. Guidelines for perioperative cardiovascular evaluation for noncardiac surgery. Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. Committee on Perioperative Cardiovascular Evaluation for Noncardiac Surgery. *Circulation* 1996; 93(6):1278–317.
- Eagle KA, Berger PB, Calkins H, et al. ACC/AHA guideline update for perioperative cardiovascular evaluation for noncardiac surgery—executive summary. A report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Committee to Update the 1996 Guidelines on Perioperative Cardiovascular Evaluation for Noncardiac Surgery). *Anesth Analg* 2002; 94: 1052–64.
- Fleisher LA, Beckman JA, Brown KA, et al. ACC/AHA 2006 guideline update on perioperative cardiovascular evaluation for noncardiac surgery: focused update on perioperative beta-blocker therapy: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Writing Committee to Update the 2002 Guidelines on Perioperative Cardiovascular Evaluation for Noncardiac Surgery): developed in collaboration with the American Society of Echocardiography, American Society of Nuclear Cardiology, Heart Rhythm Society, Society of Cardiovascular Anesthesiologists, Society for Cardiovascular Angiography and Interventions, and Society for Vascular Medicine and Biology. *Circulation* 2006; 113: 2662–74.
- Fleisher LA, Beckman JA, Brown KA, et al. ACC/AHA 2007 Guidelines on Perioperative Cardiovascular Evaluation and Care for Noncardiac Surgery. A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Writing Committee to Revise the 2002 Guidelines on Perioperative Cardiovascular Evaluation for Noncardiac Surgery). *JACC*, 2007; 50 (17): e159–241.
- Tricoci P, Allen JM., Kramer JM., et al. Scientific Evidence Underlying the ACC/AHA Clinical Practice Guidelines. *JAMA*. 2009;301(8):831–841.
- Fleisher LA, Beckman JA, Brown KA, et al. 2009 ACCF/AHA focused update on perioperative beta blockade incorporated into the ACC/AHA 2007 guidelines on perioperative cardiovascular evaluation and care for noncardiac surgery: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *Circulation* 2009; 120: e169–276.
- Poldermans D, Bax JJ, Boersma E, et al. Guidelines for preoperative cardiac risk assessment and perioperative cardiac management in non-cardiac surgery. *Eur Heart J* 2009; 30: 2769–812.
- Il Diretriz de Avaliação Perioperatória da Sociedade Brasileira de Cardiologia. *Arq Bras Cardiol* 2011; 96(3 supl.1): 1–68.
- Prise en charge du coronarien qui doit être opéré en chirurgie non cardiaque. Recommendation formalisées d'experts SFAR/SFC. 2011. Available at : www.sfcadio.fr/recommandations/recommandations-mixtes. Date of access 13.06.2013.
- National guidelines for prediction and prevention of cardiac events extracardiac surgery in cardiac patients. *Cardiovascular Therapy and Prevention*, 2011; 10 (6) suppl 3: 1–45. Russian (Национальные рекомендации по прогнозированию и профилактике кардиальных осложнений внесердечных хирургических вмешательств у кардиологических больных. Кардиоваскулярная Терапия и Профилактика 2011; 10 (6) приложение 3: 1–45).
- Kadoi Y, Saito S. Possible indications of beta-blockers in the perioperative period other than prevention of cardiac ischemia. *J Anesth* 2010; 24(1):81–95.
- Priebe H.-J. Perioperative use of beta-blockers. *F1000 Medicine Reports* 2009; 1:77.
- Nagele P, Liggett S.B. Genetic variations, β -blockers, and perioperative myocardial infarction. *Anesthesiology* 2011;115(6):1316–27.
- Preckel B., Poels M., Wappler F., Schlack W., Buhre W. Perioperative β -rezeptoren-blockade. *Fur und Wider. Anaesthesist* 2010;54:643–651.

Поступила: 07.06.2013

Принята в печать: 13.06.2013

ИНГИБИТОРЫ АНГИОТЕНЗИНПРЕВРАЩАЮЩЕГО ФЕРМЕНТА И АНТАГОНИСТЫ РЕЦЕПТОРОВ АНГИОТЕНЗИНА: ЕСТЬ ЛИ ОСНОВАНИЯ ГОВОРИТЬ О РАВЕНСТВЕ ДВУХ КЛАССОВ ПРЕПАРАТОВ С ПОЗИЦИЙ ДОКАЗАТЕЛЬНОЙ МЕДИЦИНЫ

С.Ю. Марцевич*

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

Оценивает результаты основных крупных контролируемых исследований, доказавших влияние ингибиторов АПФ (ИАПФ) и антагонистов рецепторов ангиотензина (АРА) на исходы сердечно-сосудистых заболеваний. Приводит данные последних мета-анализов, сравнивающих влияние ИАПФ и АРА на прогноз жизни больных с высоким сердечно-сосудистым риском. Делает заключение о более доказанной эффективности ИАПФ в сравнении с АРА.

Ключевые слова: ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента, антагонисты рецепторов ангиотензина, отдаленные результаты лечения.

Рациональная фармакотерапия в кардиологии 2013;9(4):427-432

Angiotensin converting enzyme inhibitors and angiotensin receptor blockers: is there a reason to consider an equivalence of two drug classes from the evidence based medicine standpoint

S.Yu. Martsevich*

State Research Centre for Preventive Medicine. Petroverigsky per. 10, Moscow, 109990 Russia

The results of the main large controlled trials that had proven effect of ACE inhibitors (ACEi) and angiotensin receptor blockers (ARB) on cardiovascular diseases outcomes are evaluated. Data of the recent meta-analyses comparing ACEi and ARB effects on the life prognosis in patients of the high cardiovascular risk are presented. Better validity of ACEi efficacy versus this of ARB is concluded.

Key words: angiotensin converting enzyme inhibitors, angiotensin receptor blockers, long-term outcomes.

Ration Pharmacother Cardiol 2013;9(4):427-432

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

Введение

Проблема оптимального выбора лекарства для конкретного больного не одну сотню лет стоит перед практическим врачом. Правда, с годами набор лекарств, из которых приходится выбирать, существенно меняется. Взглянув, например, на список лекарств (достаточно обширный), предлагавшийся для лечения артериальной гипертензии (АГ) менее 100 лет тому назад [1], мы не найдем в нем ни одного препарата, использующегося в настоящее время.

Внедрение методов объективной оценки эффективности лекарственных препаратов, базирующихся на результатах современных контролируемых исследований, предоставило возможность делать выбор лекарства максимально научно обоснованным. Позиции доказательной медицины в вопросе выбора лекарственного препарата в силу ряда причин оказались особенно сильны в кардиологии. Как известно, основным источником знаний в области доказательной медицины в кардиологии являются так называемые рандомизированные контролируемые исследования (РКИ), именно они лежат в основе современных клинических рекомендаций, в конечном счете призванных определять деятельность практического врача.

К сожалению, несмотря на отмеченную выше возможность делать выбор лекарства в кардиологии максимально объективизированным, именно в этом вопросе мы часто встречаемся с обратным, убеждаясь, что принцип доказательности далеко не всегда является определяющим. В этой публикации мы попытаемся остановиться на проблеме объективного выбора лекарства на примере двух хорошо известных классов лекарственных препаратов – ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента (ИАПФ) и антагонистов рецепторов ангиотензина (АРА). Данные группы препаратов достаточно схожи между собой по механизму действия и клинической эффективности, что, собственно, и определяет остроту проблемы: какому из этих классов отдать предпочтение, назначая лекарство конкретному больному. Ответственность врача в вопросе выбора препарата становится особенно очевидной в тех случаях, когда речь идет о лекарствах, способных повлиять на исходы заболевания. Учитывая, что любой выбор в пользу того или иного препарата затрагивает не только интересы больного, но и финансовое благополучие выпускающей лекарство фармацевтической компании, становится понятным, почему дискуссии о выборе лекарства часто принимают такую остроту и, без преувеличения, приобретают политический оттенок.

Прежде, чем перейти к сравнению этих двух классов препаратов, кратко опишем историю их изучения и те основные факты, которые ложатся в основу доказательств эффективности этих препаратов.

Сведения об авторе:

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

Ингибиторы АПФ – история изучения и основные свойства

ИАПФ появились в конце 70-х гг. XX века. Они стали первой группой препаратов, способных воздействовать на ренин-ангиотензиновую систему, а, следовательно, потенциально способных вмешиваться в патогенез целого ряда сердечно-сосудистых заболеваний. Первоначально основная роль им отводилась в лечении АГ, однако вскоре стало понятно, что реальные возможности этих препаратов значительно шире. С ИАПФ был проведен целый ряд крупных РКИ, многие из которых до сих пор рассматриваются как классика доказательной медицины (CONSENSUS, SOLVD) [2, 3]. ИАПФ стали первыми препаратами, отчетливо продемонстрировавшими способность снижать самый важный для клинициста показатель – общую смертность одной из наиболее тяжелой группы больных – с хронической сердечной недостаточностью.

Практически сразу же вслед за этим была проведена серия РКИ, доказавших не менее важный факт: ИАПФ существенно снижали смертность больных, перенесших острый инфаркт миокарда. В исследованиях SAVE (использовали каптоприл) [4], AIRE (рамиприл) [5] и TRACE (трандолаприл) [6] было четко продемонстрировано, что ИАПФ в сравнении с плацебо статистически значимо снижали общую смертность больных острым инфарктом миокарда, который осложнялся сердечной недостаточностью или дисфункцией левого желудочка. Результаты этих исследований отражены в табл. 1.

Следующим шагом была попытка доказать, что ИАПФ способны улучшать прогноз жизни больных на более ранних этапах сердечно-сосудистого континуу-

ма. В исследовании HOPE было показано, что добавление ИАПФ рамиприла к терапии достаточно широкого круга больных с доказанными сердечно-сосудистыми заболеваниями или сахарным диабетом, имевшими высокий риск сердечно-сосудистых осложнений, приводило к достоверному снижению вероятности появления первичной конечной точки: смерти от сердечно-сосудистых причин, инфаркта миокарда, мозгового инсульта [7]. Это исследование стало эталоном демонстрации возможности улучшения прогноза жизни больных, не имевших явных признаков сердечной недостаточности или АГ с помощью ИАПФ. В исследовании HOPE был проведен ряд дополнительных анализов в различных подгруппах больных (так называемые подисследования), а также оценено влияние рамиприла на вторичные конечные точки. Так, в исследовании MICRO-HOPE было продемонстрировано, что назначение рамиприла значимо снижало частоту макро- и микроваскулярных осложнений у больных с сахарным диабетом. При оценке влияния рамиприла на вероятность возникновения инсульта или транзиторной ишемической атаки (вторичная конечная точка) было показано достоверное снижение вероятности этих осложнений у больных, получавших рамиприл [8].

В исследовании EUROPA было доказано, что добавление ИАПФ периндоприла к стандартной терапии пациентов со стабильно протекающей ишемической болезнью сердца существенно снижало вероятность сердечно-сосудистой смерти, инфаркта миокарда, остановки сердца [9]. Не все исследования с ИАПФ, однако, повторили этот результат: в исследованиях QUIET (квинаприл) [10] и PEACE (трандолаприл) [11] добавление этих ИАПФ к стандартной терапии не повлияло на риск возникновения сердечно-сосудистых осложнений.

Весьма важные для практики результаты были получены в исследовании PROGRESS [12]. В нем было показано, что периндоприл (в комбинации с диуретиком индапамидом) достоверно снижал вероятность повторного инсульта у больных, ранее перенесших инсульт или транзиторную ишемическую атаку.

В исследовании ADVANCE было продемонстрировано, что добавление к терапии фиксированной комбинации периндоприла с индапамидом больных с сахарным диабетом 2-го типа (как с повышенным, так и с нормальным артериальным давлением) способствовало достоверному снижению микро- и макрососудистых осложнений заболевания [13].

Антагонисты рецепторов ангиотензина: доказательства эффективности

Чуть более чем через 10 лет после появления ИАПФ были созданы АРА. Многие полагали, что эти препараты вследствие особенности механизма действия (более полное блокирование ангиотензина) будут иметь вполне

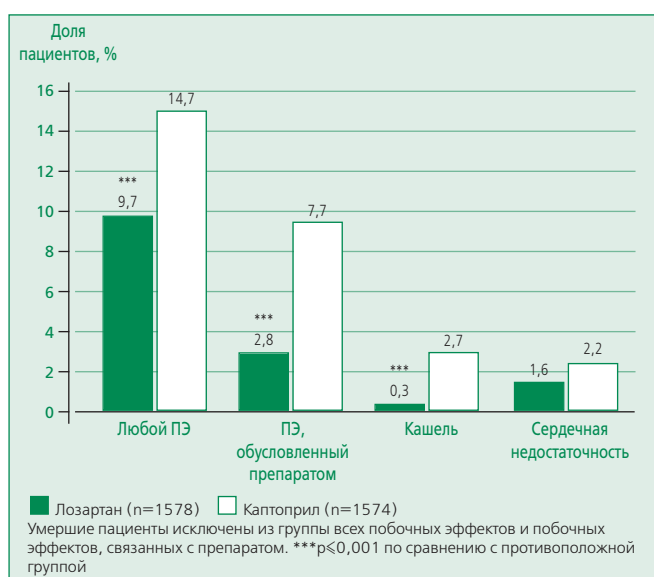


Рисунок 1. Сравнение побочных эффектов (ПЭ) АРА (лозартана) и ИАПФ (каптоприла) по данным исследования ELITE-2 [по 15]

Таблица 1. Основные РКИ, доказавшие способность ИАПФ влиять на прогноз жизни больных после перенесенного инфаркта миокарда

Характеристика	SAVE (n=2231) [4]	AIRE (n=6090) [5]	TRACE (n=1749) [6]
Препарат	Каптоприл	Рамиприл	Трандолаприл
Максимальная доза	50 мг х 3 р/д	5 мг х 2 р/д	4 мг в день
Время после ОИМ	3-16 дней	3-10 дней	<7 дней
Больные	ФВ<40%, без СН	Клиника СН (IV класс)	ФВ<35%
Длительность наблюдения	42 мес	15 мес	2,0-4,1 года
Первичная конечная точка	Общая смертность	Общая смертность	Общая смертность
Основные результаты	Снижение на 19%; p=0,014	Снижение на 27%; ОР=0,73; p=0,002	Снижение на 22%, ОР=0,78; p=0,001

ФВ – фракция выброса; СН – сердечная недостаточность; ОР – относительный риск

Таблица 2. Основные крупные контролируемые исследования по прямому сравнению ИАПФ и АРА

Исследование	Препараты	Больные	Срок наблюдения	Первичная конечная точка	Результат сравнения по влиянию на первичную конечную точку
ELITE-2 (n=3152)	Каптоприл/лозартан	ХСН	555 дней	Общая смертность	Нет различий
VALIANT (n=14703)	Каптоприл/валсартан	ОИМ+СН	24,7 мес	Общая смертность	Нет различий
OPTIMAAL (n=5477)	Каптоприл/лозартан	ОИМ+СН	2,7 лет	Общая смертность	Нет различий, тенденция к более высокой смертности при приеме лозартана
ONTARGET (n=25260)	Рамиприл/телмисартан	СС заболевания или СД	56 мес	СС смерть+ИМ+МИ+ госпитализации по поводу СН	Нет различий

ХСН – хроническая сердечная недостаточность; ОИМ – острый инфаркт миокарда; СН – сердечная недостаточность; СД – сахарный диабет; МИ – мозговой инсульт; СС – сердечно-сосудистый

конкретные преимущества перед ингибиторами АПФ и заменят их. Первые небольшие исследования, действительно, дали очень обнадеживающие результаты [14], что позволило ряду специалистов бодро заявить о том, что АРА вскоре вытеснят ИАПФ.

Поскольку ингибиторы АПФ доказали свое действие раньше, чем АРА, именно первые стали стандартом лечения, вторым же приходилось постоянно доказывать если не преимущества перед ними, то хотя бы равенство с ними путем прямых сравнительных исследований. Был и другой вариант доказательства ценности АРА: продемонстрировать их благоприятную роль там, где ИАПФ еще не успели изучить.

Прямые сравнения ингибиторов АПФ с антагонистами рецепторов ангиотензина

Если брать прямые сравнительные РКИ ИАПФ и АРА, то все они закончились не в пользу последних. У больных с хронической сердечной недостаточностью исследование ELITE II (3152 больных) не выявило никаких различий между каптоприлом и лозартаном во влиянии на общую смертность больных (которая в этом ис-

следовании была первичной конечной точкой) [15]. Не оправдались надежды доказать преимущества АРА перед ИАПФ и у больных, перенесших острый инфаркт миокарда: два крупных РКИ, проводившихся у больных, перенесших инфаркт миокарда – OPTIMAAL (сравнивали каптоприл и лозартан) [16, 17] и VALIANT (сравнивали каптоприл и валсартан) [18] не продемонстрировали никаких преимуществ во влиянии на показатели смертности АРА перед ИАПФ.

Наконец, в крупнейшем исследовании ONTARGET (более 25000 больных) напрямую сравнивали телмисартан (АРА) и рамиприл (ИАПФ) в способности предупреждать вероятность сердечно-сосудистых осложнений у больных высокого риска (практически таких же, каких включали в исследование HOPE). Вероятность возникновения первичной конечной точки (смерти от сердечно-сосудистого заболевания, развития нефатальных инфаркта миокарда или мозгового инсульта, госпитализации по поводу сердечной недостаточности) оказалась сопоставимой для рамиприла и телмисартана (16,46% и 16,66%, соответственно), что позволило с высокой степенью достоверности утверждать об отсутствии превосходства телмисартана над рамиприлом

Таблица 3. Сравнение побочных эффектов АРА (валсартана) и ИАПФ (каптоприла) по данным исследования VALUE [18]

Побочный эффект	Потребовавший снижения дозы		Потребовавший отмены препарата	
	Валсартан	Каптоприл	Валсартан	Каптоприл
Гипотония, %	15,1	18,2	1,4	0,8
Гиперкалиемия, %	1,3	0,9	0,1	0,1
Кашель, %	0,7	1,3	0,3	0,8
Ангионевротический отек, %	0,2	0,5	0,2	0,3
Любое побочное действие, %	29,4	28,4	5,8	7,7

[19]. Результаты прямых сравнительных РКИ ИАПФ и АРА представлены в табл. 2.

Достоин упоминания и исследование TRANSCEND (хотя в нем не было прямого сравнения ИАПФ и АРА), в которое включали больных с высоким риском сердечно-сосудистых осложнений (всего 5926 человек), не переносящих прием ингибиторов АПФ (рампиприла) и не вошедших по этой причине в исследование ONTARGET. Всем этим больным, получавшим современную медикаментозную терапию, добавляли либо телмисартан, либо плацебо. Наблюдение за больными продолжалось в среднем в течение 56 мес. Частота достижения первичной конечной точки (сердечно-сосудистая смерть, инфаркт миокарда, мозговой инсульт, госпитализация по поводу сердечной недостаточности) оказалась одинаковой в основной и контрольной группах, иными словами, по данным этого исследования телмисартан по своему эффекту вообще не отличался от плацебо [20].

Косвенные сравнения ингибиторов АПФ с антагонистами рецепторов ангиотензина

В ряде исследований была изучена эффективность АРА у больных с хронической сердечной недостаточностью (ХСН). Назначение кандесартана в исследовании CHARM Alternative (проводилось у 2028 больных ХСН II-IV функционального класса с фракцией выброса менее 40%, плохо переносящих ингибиторы АПФ) достоверно уменьшило вероятность достижения первичной конечной точки – смерти от сердечно-сосудистых причин или госпитализации [21]. Следует отметить, что в РКИ с ИАПФ у таких же больных (см. выше) было доказано их влияние на значительно более жесткую конечную точку – общую смертность. Поэтому данное исследование не дает нам права даже уравнивать АРА с ИАПФ у этой категории больных.

Весьма важным является вопрос о возможности использования ИАПФ/АРА для вторичной профилактики мозгового инсульта. В исследовании MOSES было показано, что назначение эпросартана больным, перенесшим мозговой инсульт в течение последних двух лет, достоверно лучше предупреждает вероятность сердечно-

сосудистых осложнений, чем назначение антагониста кальция нитрендипина [22]. Трудно сравнивать результаты исследований PROGRESS и MOSES из-за различий в протоколах и других особенностей их проведения, однако в целом надо отметить, что результаты исследования PROGRESS представляются более убедительными в отношении возможности вторичной профилактики инсульта хотя бы потому, что первичная конечная точка в этом исследовании (повторный инсульт) полностью отражала его цель, в исследовании же MOSES первичная конечная точка была комбинированной (цереброваскулярные и сердечно-сосудистые события), при этом эпросартан значимо не влиял на вероятность ишемического инсульта и срок наступления повторного цереброваскулярного события. Еще в одном исследовании – PROFESS назначали АРА телмисартан в максимально ранние сроки после перенесенного мозгового инсульта или ТИА, при этом не было выявлено никакого влияния этого препарата на вероятность повторного мозгового инсульта [23].

Антагонисты рецепторов ангиотензина в ситуациях, где ингибиторы АПФ ранее не изучались

Безусловно, наиболее удачным для АРА в этой области стало исследование LIFE [24]. В нем было показано, что у больных АГ и четкими признаками гипертрофии левого желудочка терапия, основанная на лозартане, вызывала такое же снижение АД, как и терапия, основанная на атенололе, а также достоверно лучше предупреждала возникновение сердечно-сосудистых осложнений (сердечно-сосудистая смерть, нефатальный инфаркт миокарда, нефатальный мозговой инсульт).

В исследовании IDNT ирбесартан, назначаемый больным АГ и диабетической нефропатией имел преимущество перед амлодипином во влиянии на первичную конечную точку, включавшую удвоение уровня креатинина, развитие терминальной почечной недостаточности, смерть от любых причин [25]. В исследовании RENAAL было показано, что лозартан обладал существенными преимуществами перед плацебо в отношении снижения темпов прогрессирования сердечной недостаточности и возникновения сер-

дечно-сосудистых осложнений, включая смертельные [26].

Эти три последних исследования (LIFE, IDNT, RENAAL) являются немногими удачными для АРА примерами, определившими приоритетность использования именно этой группы препаратов в конкретной клинической ситуации.

Попытки использовать АРА при сердечной недостаточности с сохраненной фракцией выброса левого желудочка (там, где ИАПФ ранее фактически не изучались) не дали никаких результатов (исследования I-PRESERVE с ирбесартаном [27] и CHARM-Preserved с кандесартаном [28]). Справедливости ради отметим, что проведенное позже исследование PER-CHF с ИАПФ периндоприлом у такой же категории больных также не выявило его положительного влияния на исходы заболевания [29].

Из относительно недавних исследований можно упомянуть исследование SCAST, где назначение кандесартана в острой стадии мозгового инсульта не привело к улучшению прогноза жизни больных: частота достижения «комбинированной сосудистой конечной точки» (смерть, инфаркт миокарда или инсульт в течение 6 мес наблюдения) не отличалась в двух группах (кандесартана и плацебо), имелась даже недостоверная тенденция к большей частоте сердечно-сосудистых событий в группе кандесартана [30]. В исследовании ROADMAP (4447 больных АГ и сахарным диабетом) олемесартан достоверно задерживал развитие микроальбуминурии (первичная конечная точка), но парадоксально увеличивал смертность от ИБС [31]. В исследовании NAVIGATOR валсартан не влиял на частоту сердечно-сосудистых осложнений у больных с высоким сердечно-сосудистым риском и нарушенной толерантностью к глюкозе, при этом, правда, этот препарат достоверно предотвращал развитие новых случаев сахарного диабета [32].

Таким образом, резюмируя в целом полученные результаты отдельных РКИ с АРА, можно заключить, что эти препараты (за несколькими исключениями), как правило, не оправдывали возлагавшихся на них надежд, в лучшем случае, демонстрировали равенство с ИАПФ, но чаще проигрывали им (либо в прямых, либо в косвенных сравнениях). До сих пор не известно ни одного исследования, где бы АРА доказали свое преимущество перед ИАПФ.

Сравнение ингибиторов АПФ и антагонистов рецепторов ангиотензина по данным мета-анализов

Огромное количество РКИ, проведенное с ИАПФ и с АРА, а также существующая с достаточно давних времен неоднозначность суждений о первенстве между этими двумя классами препаратов регулярно инициировали

попытки обобщить результаты таких исследований, воспользовавшись методом мета-анализа. Хотя, как было сказано выше, данные отдельных РКИ, проанализированные с жестких позиций доказательной медицины, и без мета-анализов позволяют прийти к довольно определенному выводу: АРА несколько уступают ИАПФ в большинстве клинических ситуаций.

Из многочисленных мета-анализов, позволяющих сравнить эффективность ИАПФ и АРА, отметим лишь два самых последних, позволяющих, с нашей точки зрения, подвести черту под долгой дискуссией о первенстве этих двух групп препаратов. Это – мета-анализ, включивший 20 РКИ у больных с АГ (71401 пациентов получали ИАПФ или АРА, а 87597 – препарат сравнения или плацебо) [33], и показавший, что назначение ИАПФ достоверно снижало общую смертность больных [относительный риск (ОР)=0,90; 95%-ный доверительный интервал (ДИ) 0,84-0,97], а назначение АРА не влияло на нее (ОР=0,99; 95% ДИ 0,94-1,04).

И, наконец, последний мета-анализ позволяющий сравнить эффективность ИАПФ и АРА, выполненный в 2013 г. Savarese G. et al., с целью сравнения эффективности ИАПФ и АРА у больных без сердечной недостаточности, но имеющих высокий риск сердечно-сосудистых осложнений [34]. В мета-анализ включались только те исследования, в которых эффект ИАПФ или АРА сравнивался с плацебо (всего 26 РКИ). Прямое сравнение этих двух классов препаратов между собой не проводилось. Общее количество включенных больных составило 108212. Мета-анализ подтвердил, что АРА, безусловно, являются эффективными препаратами, снижающими риск сердечно-сосудистой смерти (не влияя при этом в отличие от ИАПФ на общую смертность), инфаркта миокарда и инсульта. ИАПФ продемонстрировали более выраженное и многообразное действие, снижая также вероятность развития сердечной недостаточности и новых случаев сахарного диабета. Вывод, сделанный авторами, был конкретен: АРА, безусловно, эффективные препараты, но по большинству показателей, отражающих влияние на долгосрочные исходы заболевания, уступают ИАПФ. Поэтому АРА отводится четко определенная роль: их следует назначать тогда, когда ИАПФ плохо переносятся или не могут быть назначены по каким-либо причинам.

Безопасность и переносимость

Начиная с первых РКИ, сравнивавших ИАПФ и АРА, отмечали несколько лучшую переносимость последних. В первую очередь это касалось частоты такого побочного эффекта, как кашель. Например, по данным исследования ELITE II (сравнение лозартана и каптоприла), частота побочных эффектов, по причине которых пациенты прекратили участие в исследовании, была значимо ниже в группе лозартана по сравнению

с группой каптоприла (9,7% против 14,7%, $p < 0,001$), в том числе кашля (0,3% против 2,7%) [15]. При этом напомним, что по влиянию на первичную конечную точку лозартан не имел преимуществ перед каптоприлом [15].

Схожая ситуация наблюдалась и в исследовании VALIANT (сравнение валсартана и каптоприла), где при несколько лучшей переносимости лечения валсартаном по сравнению с каптоприлом (табл. 3), АРА не продемонстрировал никаких преимуществ во влиянии на показатели смертности [18].

Заключение

Дискуссии о том, какие препараты лучше – ИАПФ или АРА, продолжаются до сих пор. Мы попытались продемонстрировать с позиций доказательной медицины, что с самого начала изучения АРА стало очевидным, что они немного «недотягивали» до уровня ИАПФ и уже дав-

но многие клинические рекомендации, по крайней мере, у определенных категорий больных (в первую очередь, с ХСН и перенесенным инфарктом миокарда) отмечают: место АРА там, где невозможно назначить ИАПФ. Последние мета-анализы существенно расширили круг больных, где назначение ИАПФ является приоритетным. Остается ждать, когда эти, достаточно очевидные для специалистов по доказательной медицине выводы, отразятся на реальной клинической практике. Хотелось бы надеяться, чтобы этот период не затянулся, так как речь идет о влиянии на прогноз жизни больных.

Конфликт интересов. Марцевич С.Ю. является лектором и проводит исследовательскую работу для компаний Bayer, Boehringer Ingelheim, Доктор Рэддис, Pfizer, Промед ЦС Прага, Эгис, MSD, Genzyme, Servier, Novartis.

Литература

1. Ayman D. An evaluation of therapeutic results in essential hypertension. JAMA 1930; 95: 246-9.
2. The CONSENSUS Trial Study Group. Effects of enalapril on mortality in severe congestive heart failure: results of the Cooperative North Scandinavian Enalapril Survival Study. N Engl J Med 1987; 316: 1429-35.
3. The SOLVD Investigators. Effect of enalapril on survival in patients with reduced left ventricular ejection fractions and congestive heart failure. N Engl J Med 1991; 325: 292-302.
4. Pfeffer MA, Braunwald E, Moye LA, et al.; for the SAVE Investigators. Effect of captopril on mortality and morbidity in patients with left ventricular dysfunction and myocardial infarction: results of the Survival and Ventricular Enlargement Trial. N Engl J Med 1992; 327: 669-77.
5. Acute Infarction Ramipril Efficacy (AIRE) Investigators. Effects of ramipril on mortality and morbidity of survivors of acute myocardial infarction with clinical evidence of heart failure. Lancet 1993; 342: 821-8.
6. Kober L, Torp-Pedersen C, Carlsen JE, et al, for the Trandolapril Cardiac Evaluation (TRACE) Study Group. A clinical trial of the angiotensin-converting enzyme inhibitor trandolapril in patients with left ventricular dysfunction after myocardial infarction. N Engl J Med 1995; 333: 1670-76.
7. The Heart Outcomes Prevention Evaluation Study Investigators. Effects of an angiotensin-converting enzyme inhibitor, ramipril, on cardiovascular events in high-risk patients. N Engl J Med 2000; 342: 145-53.
8. Heart Outcomes Prevention Evaluation (HOPE) Study Investigators. Effects of ramipril on cardiovascular and microvascular outcomes in people with diabetes mellitus: results of the HOPE study and MICRO-HOPE substudy. Lancet 2000; 355: 253-9.
9. Fox KM, EUROpean trial On reduction of cardiac events with Perindopril in stable coronary Artery disease Investigators. Efficacy of perindopril in reduction of cardiovascular events among patients with stable coronary artery disease: randomised, double-blind, placebo-controlled, multicentre trial (the EUROPA study). Lancet 2003; 362: 782-8.
10. Pitt B, O'Neill B, Feldman R, et al. The Quinapril Ischemic Event Trial (QUIET): evaluation of chronic ACE inhibitor therapy in patients with ischemic heart disease and preserved left ventricular function. Am J Cardiol 2001; 87: 1058-63.
11. Braunwald E, Domanski MJ, Fowler SE, et al. Angiotensin converting-enzyme inhibition in stable coronary artery disease. PEACE Trial Investigators. N Engl J Med 2004; 351: 2058-2068.
12. PROGRESS Collaborative Group. Randomised trial of a perindopril-based bloodpressure-lowering regimen among 6105 individuals with previous stroke or transient ischaemic attack. Lancet 2001; 358: 1033-41.
13. Patel A, MacMahon S, Chalmers J, et al. Effects of a fixed combination of perindopril and indapamide on macrovascular and microvascular outcomes in patients with type 2 diabetes mellitus (the ADVANCE trial): a randomised controlled trial. Lancet 2007; 370: 829-40.
14. Pitt B, Segal R, Martinez FA, et al on behalf of the ELITE Study Investigators. Randomised trial of losartan versus captopril in patients over 65 with heart failure. Lancet 1997; 349: 747-752.
15. Pitt B, Poole-Wilson P, Segal R, et al on behalf of the ELITE II Study Investigators. Effects of losartan versus captopril on mortality in patients with symptomatic heart failure: rationale, design, and baseline characteristics of patients in the losartan heart failure survival study ELITE II. J Card Fail 1999; 5: 146-54.
16. Dickstein K, Kjekshus J, for the OPTIMAAL Study Group. Comparison of the effects of losartan and captopril on mortality in patients after acute myocardial infarction: the OPTIMAAL trial design—Optimal Therapy in Myocardial Infarction with the Angiotensin II Antagonist Losartan. Am J Cardiol 1999; 83: 477-81.
17. Dickstein K, Kjekshus J, and the OPTIMAAL Steering Committee for the OPTIMAAL Study Group. Effects of losartan and captopril on mortality and morbidity in high-risk patients after acute myocardial infarction: the OPTIMAAL randomised trial. Lancet 2002; 360: 752-60.
18. Pfeffer MA, McMurray JJ, Velazquez EJ, et al. Valsartan, captopril, or both in myocardial infarction complicated by heart failure, left ventricular dysfunction, or both. N Engl J Med 2003; 349: 1893-906.
19. ONTARGET Investigators. Telmisartan, ramipril, or both in patients at high risk for vascular events. N Engl J Med 2008; 358: 1547-59.
20. Telmisartan Randomised Assessment Study in ACE Intolerant subjects with cardiovascular Disease (TRANSCEND) Investigators, Yusuf S, Teo K, et al. Effects of the angiotensin-receptor blocker telmisartan on cardiovascular events in high-risk patients intolerant to angiotensin-converting enzyme inhibitors: a randomised controlled trial. Lancet 2008; 372: 1174-83.
21. Granger C, McMurray J, Yusuf S, et al., for the CHARM Investigators and Committees. Effects of candesartan in patients with chronic heart failure and reduced left-ventricular systolic function intolerant to angiotensin-converting-enzyme inhibitors: the CHARM-Alternative trial. Lancet 2003; 362: 772-6.
22. Schrader J, Luder S, Kulschewski A, et al. Morbidity and Mortality After Stroke, Eprosartan Compared with Nifedipine for Secondary Prevention: principal results of a prospective randomized controlled study (MOSES). Stroke 2005; 36: 1218-26.
23. Yusuf S, Diener HC, Sacco RL, et al., for the PROfESS Study Group. Telmisartan to prevent recurrent stroke and cardiovascular events. N Engl J Med 2008; 359: 1225-1237.
24. Lindholm LH, Ibsen H, Dahlöf B, et al. Cardiovascular morbidity and mortality in patients with diabetes in the Losartan Intervention For Endpoint reduction in hypertension study (LIFE): a randomised trial against atenolol. Lancet 2002; 359: 1004-10.
25. Lewis E, Hunsicker L, Clarke W, et al., For the Collaborative Study Group. Renoprotective effect of the angiotensin-receptor antagonist irbesartan in patients with nephropathy due to type 2 diabetes. N Engl J Med 2001; 345: 851-60.
26. Brenner BM, Cooper ME, De Zeeuw D, et al., for the RENAAL Study Investigators. Effects of losartan on renal and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes and nephropathy. N Engl J Med 2001; 345: 861-9.
27. Massie B, Carson P, McMurray J. Irbesartan in patients with heart failure and preserves ejection fraction. N Engl J Med 2008; 359: 2456-67.
28. Yusuf S, Pfeffer MA, Swedberg K, et al. Effects of candesartan in patients with chronic heart failure and preserved left-ventricular ejection fraction: the CHARM-Preserved Trial. Lancet 2003; 362: 7777-81.
29. Cleland JG, Tendera M, Adamus J, et al. The perindopril in elderly people with chronic heart failure (PEP-CHF) study. Eur Heart J 2006; 27: 2338-45.
30. Sandset EC, Bath PM, Boysen G, et al., the SCAST Study Group. The angiotensin-receptor blocker candesartan for treatment of acute stroke (SCAST): a randomised, placebo-controlled, double-blind trial. Lancet 2011; 377: 741-50.
31. Haller H, Viberti GC, Mimran A, et al. Preventing microalbuminuria in patients with diabetes: rationale and design of the Randomised Olmesartan and Diabetes Microalbuminuria Prevention (ROADMAP) study. J Hypertens 2006; 24: 403-8.
32. NAVIGATOR Study Group. Effect of valsartan on the incidence of diabetes and cardiovascular events. N Engl J Med 2010; 362: 1477-90.
33. Van Vark L, Bertrand M, Akkerhuis M, et al. Angiotensin-converting enzyme inhibitors reduce mortality in hypertension: a meta-analysis of randomized clinical trials of renin-angiotensin-aldosterone system inhibitors involving 158 988 patients. Eur Heart J 2012; 33: 2088-97.
34. Savarese G, Costanzo P, Cleland J, et al. A meta-analysis reporting effects of angiotensin-converting enzyme inhibitors and angiotensin receptor blockers in patients without heart failure. J Am Coll Cardiol 2013; 61: 131-42.

Поступила: 22.08.2013

Принята в печать: 23.08.2013

СРАВНИТЕЛЬНАЯ ЭФФЕКТИВНОСТЬ И БЕЗОПАСНОСТЬ НОВЫХ ПЕРОРАЛЬНЫХ АНТИКОАГУЛЯНТОВ

В.А. Сулимов, Д.А. Напалков*, А.А. Соколова

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

Проводится не прямое статистическое сравнение представителей класса новых пероральных антикоагулянтов с особым акцентом на их безопасности. Пероральный ингибитор Ха фактора апиксабан на данный момент может рассматриваться как препарат с очень хорошим профилем безопасности как по результатам крупных рандомизированных исследований, так и по данным не прямых сравнений.

Ключевые слова: фибрилляция предсердий, профилактика инсульта, геморрагические осложнения, апиксабан, дабигатран, ривароксабан.

Рациональная фармакотерапия в кардиологии 2013;9(4):433-438

Comparative efficacy and safety of new oral anticoagulants

V.A. Sulimov, D.A. Napalkov*, A.A. Sokolova

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

Indirect comparisons of new oral anticoagulants are performed with focus on their safety. Apixaban, an oral inhibitor of Xa factor, nowadays can be considered as a drug with very good safety profile according to randomized trials results and performed indirect comparisons.

Key words: atrial fibrillation, stroke prevention, hemorrhagic complications, apixaban, dabigatran, rivaroxaban.

Ration Pharmacother Cardiol 2013;9(4):433-438

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

Введение

Отечественные и зарубежные кардиологи разделяют мнение о том, что без адекватной антикоагулянтной терапии у больных с фибрилляцией предсердий (ФП) невозможно снизить частоту такого тяжелейшего и потенциально фатального осложнения, как кардиоэмболический инсульт.

Вне зависимости от формы ФП (пароксизмальная, персистирующая, постоянная) при наличии 1 и более факторов риска, включенных в шкалу CHA₂DS₂-VASc, пациентам с ФП необходима неопределенно долгая терапия либо антагонистами витамина К (АВК), либо новыми пероральными антикоагулянтами (НПА). Только в случае категорического нежелания пациентов принимать вышеуказанные препараты можно рассмотреть вопрос о назначении комбинации аспирина+клопидогрел, либо, что гораздо менее эффективно, о монотерапии аспирином [1, 2].

Новые пероральные антикоагулянты

Довольно много публикаций в последнее время было посвящено вопросам эффективности терапии НПА. К числу зарегистрированных и рекомендованных для профилактики инсультов и системных эмболий у пациентов с ФП неклапанной этиологии из группы НПА, являющихся реальной альтернативой вар-

фарину, сейчас относятся прямой ингибитор тромбина дабигатран (RE-LY), а также пероральные ингибиторы Ха фактора ривароксабан (ROCKET-AF) и апиксабан (ARISTOTLE, AVERROES) [3-5]. К числу их основных преимуществ следует отнести как минимум не меньшую, а для некоторых препаратов и большую эффективность при аналогичной или лучшей безопасности в сравнении со стандартной терапией варфарином. Этот аспект представляется особенно важным, поскольку, по данным литературы, около 40-60% пациентов не получают антикоагулянтной терапии из-за страха развития тяжелых геморрагических осложнений на фоне приема варфарина — либо пациентов, либо их лечащих врачей. В то же время, медицинское сообщество выглядит довольно растерянным, когда задается вопросом: какой из НПА лучше? В отсутствие возможности получить результаты исследований с прямым сравнением данных препаратов (пожалуй, за исключением данных регистров, но их интерпретацию также следует проводить с осторожностью), мы можем оперировать только статистическими выкладками в результате не прямых сравнений [6]. Не всегда такой подход можно признать адекватным хотя бы потому, что в вышеупомянутые исследования включались пациенты с различным сердечно-сосудистым риском, трактовка конечных точек также была неодинаковой. Тем не менее, тем, что допускает хотя бы саму возможность подобных сравнений, является факт, что во всех исследованиях в качестве препарата сравнения выступал варфарин.

Перед проведением сопоставления скажем несколько слов о представителях класса новых пероральных антикоагулянтов и исследованиях, в которых они изучались.

Сведения об авторах:

Сулимов Виталий Андреевич — д.м.н., профессор, зав. кафедрой факультетской терапии №1 лечебного факультета Первого МГМУ им. И.М. Сеченова

Напалков Дмитрий Александрович — д.м.н., профессор той же кафедры

Соколова Анастасия Андреевна — врач-терапевт лечебно-диагностического отделения университетской клинической больницы №1 Первого МГМУ им. И.М. Сеченова

Дабигатран — прямой ингибитор тромбина, первый из новых пероральных антикоагулянтов, появившихся на фармацевтическом рынке. Конкурентно ингибируя тромбин, дабигатран препятствует превращению фибриногена в фибрин, таким образом предотвращая образование тромба. Он ингибирует как свободный, так и находящийся в составе тромба тромбин, а также индуцируемую тромбином агрегацию тромбоцитов. При приеме внутрь всасывается быстро и полностью, гидролизуюсь в активную форму. Максимальная концентрация в плазме крови (C_{max}) достигается через 0,5–2 ч после приема, однако прием вместе с пищей замедляет достижение пика концентрации. Биодоступность препарата — 3–7%, он на 35% связывается с белками плазмы. Большая часть дабигатрана (~85%) выводится с мочой в неизмененном виде; период полувыведения составляет 12–17 ч.

В клиническом исследовании RE-LY проводилось изучение эффективности и безопасности дабигатрана у 18113 пациентов с фибрилляцией и трепетанием предсердий [3]. Все больные были рандомизированы в группы дабигатрана (110 мг или 150 мг два р/д двойным слепым методом) или варфарина (целевой уровень МНО — 2,0–3,0), применявшихся открытым способом в течение 2 лет. Первичная конечная точка (инсульт или системная тромбоэмболия) регистрировалась с частотой 1,69% в год при лечении варфарином, 1,53% в год — дабигатраном в дозе 110 мг 2 р/сут и 1,11% в год — дабигатраном в дозе 150 мг 2 р/сут. Снижение риска тромбоэмболических событий на дабигатране в дозе 110 мг произошло на 10% ($p < 0,001$ для гипотезы не меньшей эффективности), а на дабигатране в дозе 150 мг — на 35% ($p < 0,001$ для гипотезы преимущества дабигатрана) в сравнении с варфарином. Частота больших кровотечений составила 3,36% в год в группе варфарина, 2,71% — дабигатрана 110 мг (снижение риска на 20%, $p = 0,003$) и 3,11% — дабигатрана 150 мг (снижение риска на 7%, $p = 0,32$). Суммарная частота инсульта, системной тромбоэмболии, эмболии легочной артерии, инфаркта миокарда, смерти или большого кровотечения оказалась 7,64% в год при лечении варфарином, 7,09% в год — дабигатраном 110 мг и 6,91% в год — дабигатраном 150 мг. У пациентов, получавших дабигатран, регистрировалось больше кровотечений из желудочно-кишечного тракта, в два раза повышалась вероятность диспепсии.

Ривароксабан — пероральный ингибитор Ха фактора, характеризующийся быстрым началом действия, высокой биодоступностью при пероральном приеме и предсказуемой фармакокинетикой. По механизму действия это прямой специфический высокоселективный ингибитор Ха фактора, фермента, выступающего в коагуляционном каскаде в качестве ключевой точки.

Фармакокинетические свойства: быстро абсорбируется, что обеспечивает быстрое начало действия, с достижением максимальной концентрации в плазме крови (C_{max}) через 2–4 ч после применения внутрь. Обладает высокой абсолютной биодоступностью при приеме в дозе 10 мг (80–100%). Период полувыведения составляет в среднем 7–11 ч. Препарат принимается 1 раз в сутки.

В двойном слепом исследовании ROCKET-AF [4] 14264 пациентов с ФП были рандомизированы для приема ривароксабана в дозе 20 мг один р/д (15 мг один р/д при клиренсе креатинина 30–49 мл/мин) или варфарина (МНО 2,0–3,0), контролируя результаты терапии в среднем на уровне 2,6 в течение 1,9 года. Основной показатель эффективности (инсульт плюс системная тромбоэмболия) составлял 2,2% в год у лечившихся варфарином и 1,7% в год — на фоне терапии ривароксабаном (снижение риска на 12% в сравнении с варфарином, $p < 0,001$ для не меньшей эффективности). Частота больших кровотечений была 3,4% в год в группе варфарина против 3,6% в группе ривароксабана ($p = 0,58$). При терапии ривароксабаном отмечалось значительно меньше внутричерепных, но больше желудочно-кишечных кровотечений. Частота инфаркта миокарда оказалась 1,12% в год при приеме варфарина против 0,91% в год — ривароксабана (различия незначимы). Общего клинического превосходства перед варфарином по сумме всех неблагоприятных исходов, как и дабигатран в дозе 110 мг в RE-LY, новый антикоагулянт не получил. Носовые кровотечения и гематурия значительно чаще встречались у лечившихся ривароксабаном.

Апиксабан — мощный прямой ингибитор Ха фактора, обратимо и селективно блокирующий активный центр фермента. Для реализации антитромботического эффекта апиксабана не требуется наличие анти-тромбина III. Апиксабан ингибирует свободный и связанный фактор Ха, а также активность протромбиназы. Апиксабан не оказывает непосредственного прямого влияния на агрегацию тромбоцитов, но опосредованно ингибирует агрегацию тромбоцитов, индуцируемую тромбином. За счет ингибирования активности фактора Ха апиксабан предотвращает образование тромбина и тромбов. Следует отметить, что ингибирование Ха фактора позволяет «нейтрализовать» около 10 молекул тромбина. Абсолютная биодоступность апиксабана достигает 50% при его применении в дозах до 10 мг. Апиксабан быстро всасывается из ЖКТ, C_{max} достигается в течение 3–4 ч после перорального приема. Прием пищи не оказывает влияния на всасывание препарата. Связывание с белками плазмы крови человека составляет приблизительно 87%. Около 25% принятой дозы выводится в виде метаболитов, боль-

шая часть — через кишечник. Почечная экскреция апиксабана составляет приблизительно 27% от его общего клиренса. $T_{1/2}$ — около 12 ч. Нарушение функции почек не оказывает влияния на C_{max} апиксабана.

В двойном слепом исследовании ARISTOTLE [5] 18201 пациент с ФП был рандомизирован для приема апиксабана по 5 мг два раза в день (доза 2,5 мг 2 раза в день назначалась при наличии двух нижеперечисленных критериев из трех: возраст 80 лет и старше, вес 60 кг и менее, креатинин плазмы 133 мкмоль/л и более) или варфарина (МНО 2,0-3,0) в среднем в течение 1,8 года. Частота основных исходов (инсульт или системная тромбоэмболия) составляла 1,6% в год в группе варфарина против 1,27% в год — апиксабана (снижение риска на 21% в сравнении с варфарином; $p < 0,001$ для не меньшей эффективности, $p = 0,01$ — для преимущества). Частота больших кровотечений была 3,09% в год на фоне лечения варфарином и 2,13% — апиксабаном [снижение относительного риска (ОР) на 31% в сравнении с варфарином; $p < 0,001$] со статистически значимым снижением внутричерепных ($p < 0,001$) кровотечений на новом пероральном антикоагулянте. Суммарная частота инсульта, системных тромбоэмболий и больших кровотечений оказалась 4,11% в год на варфарине против 3,17% в год на апиксабане ($p < 0,001$), а общая смертность — 3,94% против 3,52%, соответственно ($p = 0,047$). Инфаркт миокарда регистрировался с частотой 0,61% в год у получавших варфарин против 0,53% в год у получавших апиксабан.

Сопоставимость популяций в исследованиях по новым пероральным антикоагулянтам

В первую очередь следует отметить, что в исследования RE-LY, ROCKET-AF и ARISTOTLE включались пациенты, не всегда сопоставимые по своим характеристикам (табл. 1).

Несмотря на то, что по возрастному и половому составу популяции были сопоставимы, можно отметить следующие существенные различия в характеристиках пациентов:

- Пациенты с ФП в исследовании ROCKET-AF (ривароксабан) были более тяжелыми с клинической точки зрения: они имели больший риск инсульта и системных эмболий (средний балл по шкале CHADS₂ — 3,5), поскольку чаще имели в анамнезе перенесенный инсульт, сердечную недостаточность и сахарный диабет
- В исследовании RE-LY было наибольшее число пациентов с пароксизмальной формой ФП (хотя необходимо вновь отметить, что риск инсульта зависит не от формы ФП, а от набора факторов риска инсульта).

Новые пероральные антикоагулянты обладают характеристиками, представленными в табл. 2.

Непрямое сравнение эффективности новых пероральных антикоагулянтов (общие популяции исследований RE-LY, ROCKET-AF и ARISTOTLE)

При непрямом сравнении эффективности НПА между собой было отмечено, что на фоне терапии да-

Таблица 1. Сопоставление основных характеристик у пациентов в исследованиях RE-LY, ROCKET-AF и ARISTOTLE [6]

Основные характеристики	RE-LY (n=18113)	ROCKET-AF (n=14264)	ARISTOTLE (n=18201)
Возраст, лет	71,5±8,7	73 [65–78]	70 [63–76]
Женщины, %	36,4	39,7	35,2
Число баллов по шкале CHADS ₂ , в среднем	2,2	3,5	2,1
Число пациентов с 3 и более баллами по шкале CHADS ₂ , %	32,5	87,0	30,2
Пароксизмальная ФП, %	32,8	17,6	15,3
Инсульт, ТИА или системная эмболия в анамнезе, %	20,0	54,8	19,4
Сердечная недостаточность, %	32,0	62,5	35,4
Инфаркт миокарда в анамнезе, %	16,6	17,3	14,2
Сахарный диабет, %	23,3	40,0	25,0
Артериальная гипертензия, %	78,9	90,5	87,5
Прием аспирина до начала исследования, %	39,8	36,5	30,9
Прием варфарина до начала исследования, %	49,6	62,4	57,2
ФП — фибрилляция предсердий; ТИА — транзиторная ишемическая атака. Возраст представлен в виде M±SD или Me [25Q–75Q]			

Таблица 2. Эффективность и безопасность дабигатрана, ривароксабана и апиксабана в сравнении с варфарином по данным исследований RE-LY, ROCKET-AF и ARISTOTLE

Исходы по сравнению с варфарином	Дабигатран 110 мг	Дабигатран 150 мг	Ривароксабан	Апиксабан
Эффективность				
Снижение риска инсульта/системных эмболий	=	Лучше	=	Лучше
Снижение риска инсульта	Нет	Да	Нет	Да
Снижение риска ишемического/неуточненного инсульта	Нет	Да	Нет	Нет
Снижение риска геморрагического инсульта	Да	Да	Да	Да
Снижение риска инвалидизирующего/фатального инсульта	Нет	Да	Нет	Да
Снижение сосудистой смертности	Нет	Да	Нет	Нет
Снижение общей смертности	Нет	Нет	Нет	Да
Безопасность				
Снижение риска крупных кровотечений	Да	Нет	Нет	Да
Снижение риска внутричерепных кровоизлияний	Да	Да	Да	Да
Увеличение риска желудочно-кишечных кровотечений	Нет	Да	Да	Нет

Таблица 3. Непрямое сравнение новых пероральных антикоагулянтов между собой по конечным точкам безопасности [6]

Конечные точки безопасности	Апиксабан против дабигатрана 110	Апиксабан против дабигатрана 150	Апиксабан против ривароксабана	Дабигатран 110 против ривароксабана	Дабигатран 150 против ривароксабана
Крупные кровотечения	0,86 (0,7–1,06)	0,74 (0,61–0,91)	0,66 (0,54–0,81)	0,77 (0,63–0,94)	0,89 (0,73–1,09)
Крупные и клинически значимые некрупные кровотечения	Данные для сравнения отсутствуют	Данные для сравнения отсутствуют	0,66 (0,58–0,75)	Данные для сравнения отсутствуют	Данные для сравнения отсутствуют
Жизнеугрожающие кровотечения	Данные для сравнения отсутствуют	Данные для сравнения отсутствуют	Данные для сравнения отсутствуют	1,36 (0,82–2,27)	1,62 (0,97–2,70)
Внутричерепные кровотечения	1,35 (0,79–2,32)	1,05 (0,63–1,76)	0,63 (0,39–1,01)	0,46 (0,27–0,80)	0,60 (0,35–1,01)
Желудочно-кишечные кровотечения	0,81(0,57–1,15)	0,59 (0,42–0,83)	Данные для сравнения отсутствуют	Данные для сравнения отсутствуют	Данные для сравнения отсутствуют
Экстракраниальные и неклассифицируемые кровотечения	0,84 (0,67–1,05)	0,74 (0,59–0,92)	Данные для сравнения отсутствуют	Данные для сравнения отсутствуют	Данные для сравнения отсутствуют
Если отношение рисков менее 1,0, это означает, что первый препарат имеет преимущество перед вторым; если отношение рисков более 1,0, это означает, что второй препарат имеет преимущество перед первым. Сравнение, опосредованное через препарат сравнения — варфарин					

бигатраном в дозе 150 мг 2 р/сут число инсультов и системных эмболий было на 26% меньше, чем на фоне лечения ривароксабаном. Также на дабигатране 150 мг 2 р/сут достоверно реже, чем на ривароксабана, возникали геморрагические и инвалидизирующие инсульты (на 56%, $p=0,039$ и на 40%, $p=0,038$, соответственно). Не было выявлено статистически значимых различий по снижению частоты инсультов и системных эмболий при сравнении апиксабана, обеих доз дабигатрана и ривароксабана. Точно так же не было выявлено

достоверных различий между препаратами по снижению числа ишемических инсультов [6].

Непрямое сравнение безопасности новых пероральных антикоагулянтов (общие популяции исследований RE-LY, ROCKET-AF и ARISTOTLE)

Результаты непрямого сравнения безопасности НПА в 3 ключевых исследованиях представлены в табл. 3. Обращает на себя внимание тот факт, что на фоне терапии апиксабаном число крупных кровотечений было

Таблица 4. Первичные конечные точки эффективности и безопасности в ключевых исследованиях по новым пероральным антикоагулянтам у пациентов, имеющих 3 и более баллов по шкале CHADS₂ [7]

	НПА			Варфарин			ОШ (95% ДИ)
	Пациенты	События	Число событий на 100 пациенто-лет	Пациенты	События	Число событий на 100 пациенто-лет (95% ДИ)	
Первичная конечная точка эффективности: инсульт или системные эмболии							
Апиксабан (ARISTOTLE)	2758	94	1,9	2744	132	2,8 (2,35–3,31)	0,68 (0,52–0,88)
Дабигатран 110 (RE-LY)	1968	82	2,12	1933	101	2,68 (2,19–3,24)	0,79 (0,59–1,05)
Дабигатран 150 (RE-LY)	1981	74	1,88	1933	101	2,68 (2,19–3,24)	0,70 (0,52–0,95)
Ривароксабан (ROCKET-AF)	6156	239	2,25	6155	270	2,56 (2,27–2,88)	0,88 (0,74–1,05)
Крупные кровотечения							
Апиксабан (ARISTOTLE)	Не указано	126	2,9	Не указано	173	4,2 (3,61–4,86)	0,69 (0,55–0,87)
Дабигатран 110 (RE-LY)	1966	147	3,80	1931	172	4,61 (3,96–5,34)	0,82 (0,66–1,03)
Дабигатран 150 (RE-LY)	1979	188	4,86	1931	172	4,61 (3,96–5,34)	1,05 (0,86–1,30)
Ривароксабан (ROCKET-AF)	6187	337	3,64	6191	337	3,60 (3,23–4,00)	1,01 (0,87–1,18)
Частота событий в исследовании ARISTOTLE публиковалась с точностью до десятой, а не до сотой. Анализ по исследованию RE-LY не включал дополнительные данные, опубликованные Connolly et al. в N Engl J Med 2010; кроме того, в группе варфарина данные по числу событий не были представлены, поэтому авторам пришлось умножать средний период наблюдения на число событий на 100 пациентов-лет (этот показатель приводился в литературе). Для исследования ROCKET-AF в расчет приняты данные публикации повторного анализа. НПА – новый пероральный антикоагулянт; ОШ – отношение шансов; ДИ – доверительный интервал							

достоверно меньшим, чем на дабигатране 150 мг 2 р/сут и на ривароксабане (на 26%, $p=0,003$ и на 34%, $p<0,001$, соответственно), но достоверно не отличалось от числа крупных кровотечений на меньшей дозе дабигатрана (110 мг 2 р/сут). Число желудочно-кишечных и внечерепных кровотечений было также достоверно меньше на апиксабане по сравнению с максимальной дозой дабигатрана (на 41%, $p=0,003$ и на 26%, $p=0,007$, соответственно). Достоверных различий по конечным точкам безопасности при непрямом сравнении апиксабана и меньшей дозы дабигатрана (110 мг 2 р/сут) выявлено не было.

Также следует отметить, что частота крупных и клинически значимых кровотечений была достоверно меньше на апиксабане в сравнении с ривароксабаном (на 34%, $p<0,001$). По сравнению с тем же ривароксабаном на фоне лечения дабигатраном в дозе 110 мг 2 р/сут было отмечено достоверно меньшее число крупных кровотечений (на 23%, $p=0,011$) и внутричерепных кровоизлияний (на 54%, $p=0,006$).

В отсутствие прямых сравнительных исследований подобный подход для сравнения, по крайней мере, дает возможность представить относительно сопоставимое влияние новых пероральных антикоагулянтов на конечные точки эффективности и, что порой даже более важно, безопасности. Совершенно логично, что в исследовании ROCKET-AF популяция пациентов, имевшая большее число факторов риска инсульта, по

умолчанию имела и больший риск геморрагических осложнений.

Непрямое сравнение эффективности и безопасности новых пероральных антикоагулянтов (пациенты, имеющие 3 и более баллов по шкале CHADS₂, в исследованиях RE-LY, ROCKET-AF и ARISTOTLE)

Для того чтобы «уравнять» не вполне сопоставимые популяции, в одном из не прямых анализов Schneeweiss S et al. [7] решили сравнить только тех пациентов, которые имели 3 и более баллов по шкале CHADS₂ в исследованиях RE-LY, ROCKET-AF и ARISTOTLE (табл. 4).

Сравнение НПА по эффективности у пациентов, имеющих 3 и более баллов по шкале CHADS₂, позволило выявить значимо большую эффективность апиксабана и дабигатрана (150 мг/сут), по сравнению с ривароксабаном и меньшей дозой дабигатрана (110 мг/сут). С точки зрения безопасности лидером оказался апиксабан, на фоне приема которого было отмечено достоверно меньшее число крупных кровотечений, по сравнению с другими НПА [7].

Заключение

В заключение следует еще раз сказать о том, что в нашем обзоре приведены лишь данные *непрямых* сравнений новых пероральных антикоагулянтов. Тем не менее, при сопоставимой эффективности новых пероральных

антикоагулянтов у апиксабана есть все шансы, чтобы в будущем рассматриваться в качестве *наиболее безопасного* (по частоте геморрагических осложнений) из зарегистрированных в настоящее время препаратов данной группы. Интересно, что в исследовании ARISTOTLE эффективность и безопасность апиксабана не зависели от возраста пациентов и от степени снижения функции почек (скорости клубочковой фильтрации), что также является его крайне важной клинической характеристикой.

Литература

1. Camm AG, Lip GYH, De Caterina R, et al. 2012 focused update of the ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation. Eur Heart J 2012; 33: 2719–47.
2. Sulimov VA, Golitsyn SP, Panchenko EP, et al. Diagnosis and treatment of atrial fibrillation, 2012. RCS, RSSA and ACVS Recommendations. Issue 2. Available at: http://scardio.ru/content/Guidelines/Recommendations_fibrillyacia_predserdii_2012.pdf. Date of access: 28.06.2013. Russian (Сулимов В.А., Голицын С.П., Панченко Е.П., и др. Диагностика и лечение фибрилляции предсердий 2012. Рекомендации РКО, ВНОА и АССХ. Выпуск 2. Доступно на: http://scardio.ru/content/Guidelines/Recommendations_fibrillyacia_predserdii_2012.pdf. Дата доступа: 28.06.2013).
3. Connolly SJ, Connolly SJ, Ezekowitz MD, et al., for the RE-LY Steering Committee and Investigators. Dabigatran versus warfarin in patients with atrial fibrillation. N Engl J Med 2009; 361: 1139–51.
4. Patel MR, Mahaffey KW, Garg J, et al., for the ROCKET-AF Investigators. Rivaroxaban versus warfarin in nonvalvular atrial fibrillation. N Engl J Med 2011; 365: 883–91.
5. Granger CB, Alexander JH, McMurray JJ, et al., for the ARISTOTLE Committees and Investigators. Apixaban versus warfarin in patients with atrial fibrillation. N Engl J Med 2011; 365: 981–92.
6. Lip GYH, Larsen TB, Skjoth F, Rasmussen LH. Indirect comparisons of new oral anticoagulant drugs for efficacy and safety when used for stroke prevention in atrial fibrillation. J Am Coll Cardiol 2012; 60 (8): 738–46.
7. Schneeweiss S, Gagne JJ, Patrick AR, Choudhry NK, Avorn J. Comparative efficacy and safety of new oral anticoagulants in patients with atrial fibrillation. Cardiovasc Qual Outcomes 2012; 5 (4): 480–86.

Поступила: 25.06.2013

Принята в печать: 27.06.2013

СООБЩЕНИЕ ОБ ОПЕЧАТКАХ

В **РФК 2013, №3** допущена опечатка в статье «Ренальная денервация при резистентной артериальной гипертензии», авторы В.А. Сулимов, А.В. Родионов, А.А. Светанкова, И.Э. Денека

На странице 278 (раздел «Конфликт интересов», последний абзац) напечатано:

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

Следует читать:

Сулимов В.А. - лекции и исследовательская работа для компаний Medtronic, Bayer, Sanofi-Aventis, Boehringer Ingelheim, Pfizer, Bristol-Myers Squibb. Родионов А.В. - лекции и исследовательская работа для компаний Medtronic, Pfizer, Berlin-Chemie/Menarini. Остальные авторы заявляют об отсутствии потенциального конфликта интересов, требующего раскрытия в данной статье.

АКТУАЛЬНЫЕ ВОПРОСЫ КЛИНИЧЕСКОЙ ФАРМАКОЛОГИИ

АЦЕТИЛСАЛИЦИЛОВАЯ КИСЛОТА: СПОРНЫЕ И НЕРЕШЕННЫЕ ВОПРОСЫ

Е.Н. Данковцева*

Учебно-научный медицинский центр Управления делами Президента РФ.

121359, Москва, улица Маршала Тимошенко, 21

Городская клиническая больница № 51. 121309, Москва, ул. Алябьева, 7/33

Представлен обзор современных представлений о роли ацетилсалициловой кислоты (АСК) в первичной профилактике сердечно-сосудистых заболеваний. Рассмотрены данные о снижении частоты развития злокачественных новообразований на фоне длительного приема препарата, а также перспективы дальнейшего изучения АСК при первичной профилактике.

Ключевые слова: ацетилсалициловая кислота, первичная профилактика, злокачественные новообразования

Рациональная фармакотерапия в кардиологии 2013;9(4):439-443

Acetylsalicylic acid: controversial and outstanding issues

E.N. Dankovtseva*

Educational Scientific Medical Centre, Administrative Department of the President of the Russian Federation. Marshala Timoshenko ul. 21, Moscow, 121359 Russia

City Clinical Hospital № 51. Alyabeva ul. 7/33, Moscow, 121309 Russia

Review of current ideas about the role of acetylsalicylic acid (ASA) in the primary prevention of cardiovascular disease is presented. Data on reduction in malignant neoplasms incidence rate in long-term use of the drug, as well as prospects for further study of ASA in the primary prevention are considered.

Key words: acetylsalicylic acid, primary prevention, cancer

Ration Pharmacother Cardiol 2013;9(4):439-443

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author): e-n-d@bk.ru

Введение

Ацетилсалициловая кислота (АСК) прочно удерживает позиции в лечении пациентов с сердечно-сосудистой патологией на протяжении многих лет, и на современном фармацевтическом рынке найдется не так много столь хорошо изученных лекарственных препаратов. Тем не менее, некоторые аспекты применения АСК до настоящего времени являются предметом споров и сомнений, как с точки зрения исследователей, так и с точки зрения практических врачей. Главные из них – так и не решенная окончательно проблема первичной профилактики сердечно-сосудистых заболеваний, а также все более частые сообщения о возможности предотвращения развития злокачественных новообразований при длительном применении АСК.

Первичная профилактика сердечно-сосудистых заболеваний

Роль АСК в лечении острых коронарных синдромов и стабильной ишемической болезни сердца (ИБС) хорошо изучена [1-6]. Более актуальной на сегодняшний день является проблема профилактики сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ). В мета-анализе 16 ис-

следований по вторичной профилактике было показано, что у больных, перенесших инфаркт миокарда (ИМ), инсульт или транзиторную ишемическую атаку (ТИА), применение низких доз АСК предотвращает приблизительно одну пятую часть всех повторных сосудистых осложнений, таких как нефатальный ИМ, нефатальный инсульт, сосудистая смерть [7]. В пересчете на абсолютные цифры это соответствует 10-20 предотвращенным случаям нефатальных осложнений у 1000 пациентов, получавших лечение в течение 1 года. При этом, естественно, развиваются и клинически значимые кровотечения [главным образом, из желудочно-кишечного тракта (ЖКТ)], но частота их развития в 20-50 раз ниже (в зависимости от возраста и пола), чем число предотвращенных неблагоприятных исходов. Следовательно, можно говорить о существенном смещении соотношения в сторону пользы от применения АСК.

Что касается первичной профилактики, то баланс между предотвращенными сосудистыми событиями и значимыми кровотечениями вследствие приема АСК мало изучен. Итак, что мы знаем о первичной профилактике и использованием АСК?

К настоящему времени завершено 9 исследований по первичной профилактике. Всего в них было включено более 100000 участников. В шести из этих исследований АСК применялась в дозе 75-100 мг/сут в виде кишечнорастворимой таблетки или в форме препарата с замедленным высвобождением [8-13]. В одном ис-

Сведения об авторе:

Данковцева Елена Николаевна – к.м.н., доцент кафедры кардиологии и общей терапии УМЦ УД Президента РФ; зав. кардиологическим отделением для больных хронической сердечной недостаточностью ГКБ № 51

следовании изучалось применение препарата в дозе 500 мг/сут [14] и в двух исследованиях, проведенных в США – по 100 и 325 мг АСК через день [15, 16]. Средний период наблюдения составил около 6 лет. Суммарно за это время было зарегистрировано более 4000 сердечно-сосудистых событий, со средней частотой ~0,6% в год (от 0,25% в группе АСК до 2,4% в контрольной группе). Следует отметить, что отличались не только режимы дозирования АСК, но и исходные характеристики пациентов, а, следовательно, они относились к различным группам по развитию ССЗ. Конечные точки в исследованиях также использовались самые разнообразные – это могла быть такая жесткая конечная точка, как смертность в исследовании PHS (Physicians' Health Study) [15], так и суммарная частота всех осложнений атеросклероза в исследовании JPAD (Japanese Primary Prevention of Atherosclerosis with Aspirin for Diabetes trial) [12]. Поэтому результаты этих программ крайне сложно использовать в качестве критерия для принятия врачом решения о назначении или не назначении препарата.

Результаты мета-анализа Antithrombotic Trialists' Collaboration [7] с использованием индивидуальных данных пациентов из 6 рандомизированных исследований [8-10, 14-16] широко обсуждались в последние 4 года. Кроме того, с момента его завершения были опубликованы данные еще трех исследований по первичной профилактике – POPADAD (The Prevention of Progression of Arterial Disease and Diabetes) [11], уже упомянутое исследование JPAD [12], AAA (Aspirin for Asymptomatic Atherosclerosis Trialists) [13], и проведены еще 2 мета-анализа [17, 18]. Однако после анализа результатов общая всех этих программ картина не слишком изменилась, так как последние 3 исследования внесли <10% вклада в общую информацию. Отличие было получено лишь в отношении смертности от всех причин – отмечено снижение этого показателя на 5-6% на фоне приема АСК. В целом, назначение АСК приводило к снижению частоты развития ССЗ на 12%, главным образом, вследствие снижения на одну пятую числа нефатальных ИМ. В переводе на абсолютные цифры это означает, что для предотвращения одного ИМ, необходимо пролечить в течение 1 года около 2000 пациентов с низким исходным риском развития ССЗ, а для предотвращения одного летального исхода (смерть от любой причины) – свыше 3000 человек [19].

Calvin A.D. и соавт. [20] провели анализ 9 рандомизированных контролируемых исследований, посвященных применению АСК у лиц с сахарным диабетом (СД). Сравнение эффективности АСК в предотвращении смерти, ИМ и ишемического инсульта не показало каких-либо значимых различий между пациентами с СД и без него. Интересные результаты получены при анализе данных исследования JPAD, в которое было

включено 2539 больных с СД 2 типа без ССЗ в анамнезе, рандомизированных для приема АСК (81 или 100 мг/сут) или в контрольную группу. Средний период наблюдения составил 4,4 года. Частота развития неблагоприятных исходов, связанных с прогрессированием или осложнениями атеросклероза, составила 26,6, 14,6 и 10,4 случая на 1000 пациентов в год в случае, если больной получал инсулин, пероральные противодиабетические препараты или только диету, соответственно. В первых двух подгруппах прием АСК не влиял на развитие ССЗ. На инсулине относительный риск (ОР) составил 1,19; 95% доверительный интервал (ДИ) 0,60-2,40; при приеме пероральных препаратов – ОР 0,84; 95% ДИ 0,57-1,24. И только у пациентов, у которых уровень глюкозы крови корректировался только диетой, низкие дозы АСК значимо снижали частоту развития ССЗ (ОР 0,21; 95% ДИ 0,05-0,64) [21].

Главной проблемой при проведении первичной профилактики с использованием АСК является увеличение риска тяжелых (главным образом, экстракраниальных) кровотечений, что, в свою очередь, снижает абсолютную пользу от ее применения. Смертность от желудочно-кишечных кровотечений (ЖКК) составляет 15,3 случая на 100000 пациентов (0,0153%), принимающих АСК или нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП) [22] по сравнению с 0,19% смертностью от ССЗ у лиц, не принимавших АСК [7]. Поэтому баланс между пользой от предотвращения сосудистой окклюзии и риском развития кровотечения крайне важен и зависит от индивидуального тромботического и геморрагического риска пациента. Известно, что последний может отличаться у разных людей в несколько десятков раз в зависимости от наличия или отсутствия патологии ЖКТ и возраста больного [7].

Не удивительно, что в настоящее время существуют разногласия между различными научными сообществами в подходах к первичной профилактике с использованием АСК. Так, в документе, опубликованном Американской рабочей группой по профилактике заболеваний (US Preventive Services Task Force, USPSTF), рекомендуется применение АСК у мужчин в возрасте 45-79 лет для снижения вероятности развития ИМ, и у женщин в возрасте 55-79 лет для профилактики ишемических инсультов, если потенциальная польза от ее назначения превышает возможный вред в случае развития ЖКК. Что касается мужчин и женщин ≥80 лет, то для этой возрастной группы данных о соотношении риска и пользы крайне мало. Также не рекомендуется использование АСК у женщин моложе 55 лет и мужчин моложе 45 лет [23]. Для оценки соотношения риска и пользы при применении АСК в документе приведены соответствующие таблицы, однако они составлены на основании исследований, в которые не включались пациенты с ЖКК в анамнезе и/или принимавшие на мо-

мент включения в исследование НПВП. Вероятно, такие люди имеют больший риск повторных ЖКК, чем это может быть оценено при помощи указанных шкал.

В рекомендациях Американской коллегии торакальных врачей 2012 г. (American College of Chest Physicians) предлагается использовать низкие дозы АСК у лиц 50 лет и старше без симптомного атеросклероза, без учета других особенностей пациента (возраст, пол или наличие СД) [24].

Европейское общество кардиологов, наоборот, считает, что, АСК может быть назначена лишь пациентам очень высокого риска или лицам со сниженной функцией почек [25].

Американская диабетическая ассоциация (American Diabetes Association, ADA) рекомендует использование АСК (75-162 мг) у взрослых пациентов с СД и 10-летним риском развития сердечно-сосудистых заболеваний >10%, не имеющих повышенного риска кровотечений. К ним относятся мужчины >50 лет и женщины >60 лет, имеющие 1 или более факторов риска: курение, артериальная гипертензия, дислипидемия, семейный анамнез по раннему развитию сердечно-сосудистых заболеваний и альбуминурия. Применение АСК также может быть рассмотрено у лиц с умеренным риском ССЗ (более молодые пациенты с 1 или более факторам риска; пожилые люди, не имеющие факторов риска; больные с риском развития ССЗ 5-10%) [26].

Профилактика развития злокачественных новообразований

Длительное наблюдение за больными, принимавшими участие в клинических исследованиях, показало, что низкие дозы АСК также снижают частоту развития колоректального рака и смертность от него после 8-10 лет применения [27,28], а также снижают смертность от некоторых других форм рака после 5-15 лет [29]. Тем не менее, несмотря на достаточно большое число данных о потенциальной роли АСК в профилактике злокачественных новообразований, клинические рекомендации по его профилактическому использованию до сих пор рассматривают только сердечно-сосудистые аспекты его применения.

Rothwell P.M. и соавт. [30] выполнили дополнительный анализ 6 исследований по первичной профилактике с использованием АСК для изучения его влияния на частоту значимых сосудистых событий, рака и значимых экстракраниальных кровотечений после стратификации больных по длительности периода наблюдения. Оказалось, что чем больше была продолжительность лечения АСК, тем более выраженным был эффект в отношении профилактики злокачественных новообразований, в то время как эффективность АСК в предотвращении значимых сердечно-сосудистых событий снижалась с увеличением длитель-

ности применения. Неожиданным оказался тот факт, что низкие дозы АСК (75-100 мг/сут) оказались так же эффективны (ОР=0,76; 95% ДИ 0,66-0,88; $p=0,0003$), как и высокие – 300-1200 мг/сут (ОР=0,3; 95% ДИ 0,47-0,86; $p=0,004$). Снижение частоты развития злокачественных новообразований было зафиксировано как у мужчин, так и у женщин.

Однако стоит отметить, что частота развития рака и смертность от него не были предопределенными конечными точками в этих исследованиях. Кроме того, мета-анализы, выполненные Rothwell P.M. и соавт. [28-30], исключали данные исследований PHS (Physicians' Health Study) [15] и WHS (Women's Health Study) [16], то есть двух наиболее крупных исследований, в которых снижение частоты онкологических заболеваний зафиксировано не было.

Механизм хемопротективного действия АСК и других НПВП в отношении колоректальной аденомы и рака в течение долго времени связывался с ингибированием активности циклооксигеназы-2 (COX-2) в различных типах клеток нижних отделов ЖКТ [31]. Известно, что основной продукт активности COX-2 в эпителиальных и стромальных клетках – простагландин E_2 – участвует в регуляции апоптоза и клеточной пролиферации. Было показано, что делеция гена COX-2 у мышей и фармакологическое ингибирование активности COX-2 у человека оказывает защитное действие против развития и рецидивов семейной и спорадической колоректальной аденомы [31,32]. В настоящее время высказывается мнение, что профилактическое действие АСК в отношении онкологических заболеваний может быть следствием его антитромботического действия, то есть блокадой тромбоцитарной COX-1 [33]. Эта рабочая гипотеза основывается на утверждении, что активированные тромбоциты могут индуцировать экспрессию COX-2 в смежных ядерных клетках (например, стромальных) в местах повреждения слизистой кишечника. Как следствие, активируется тромбоцитарная сигнальная связь посредством паракринных растворимых медиаторов липидной (простагландин) и белковой (фактор роста и воспалительные цитокины) природы, по очереди включая экспрессию COX-2 и увеличение образования эйкозаноидов, что приводит к клеточной пролиферации и ангиогенезу. Последовательное вовлечение COX-1 (в тромбоцитах) и COX-2 (в различных типах ядерных клеток) на ранних стадиях трансформации нормальной слизистой кишечника в аденоматозные очаги, по-видимому, объясняет сходный вклад низких доз АСК и ингибиторов COX-2 в снижение частоты развития спорадической колоректальной аденомы после 3 лет лечения, а также дальнейший протективный эффект через 5-10 лет применения препарата [19,32].

Дальнейшие перспективы изучения АСК при первичной профилактике

В настоящее время возможность применения АСК в целях первичной профилактики продолжает изучаться. Продолжаются 4 исследования, в которых будет оценена суммарная различных клинических исходов (не только сердечно-сосудистых, но и таких, как деменция и онкологические заболевания) при применении низких доз АСК. Общее число участников с несколько более высоким исходным уровнем сердечно-сосудистого риска, чем в ранее проведенных исследованиях, – около 50000. Это исследования, сфокусированные на пациентах с СД – ASCEND (A Study of Cardiovascular Events in Diabetes) [34] и ACCEPT-D (Aspirin and Simvastatin Combination for Cardiovascular Events Prevention Trial in Diabetes) [35]), лицах пожилого возраста – ASPREE (ASpirin in Reducing Events in the Elderly) [36], а также имеющих сочетание факторов риска – исследование ARRIVE (Aspirin to Reduce Risk of Initial Vascular Events) [37].

Еще одно исследование – HEAT (Helicobacter Eradication Aspirin Trial) – изучает гипотезу о том, что всего лишь 1-нед курс эрадикационной терапии у 10000 пациентов, инфицированных *H. Pylori* и принимающих низкие дозы АСК, сможет привести к снижению частоты развития пептических язв, требующих госпитализации, в 2 раза [19].

Еще один возможный путь снижения риска геморрагических осложнений – сочетанное применение АСК с невсасывающимися антацидами. Эти препараты адсорбируют соляную кислоту, снижают протеолитическую активность желудочного сока, обладают обволакивающими свойствами, связывают лизолецитин и желчные кислоты, оказывающие неблагоприятное воз-

действие на слизистую желудка. Единственным препаратом на отечественном рынке, содержащим АСК в сочетании с антацидом (гидроксидом магния), является Кардиомагнил®. В отечественном исследовании [38] было показано снижение на 65 % относительного риска возникновения эрозивных поражений слизистой желудка и 12-перстной кишки у пациентов, получавших в течение 12 нед Кардиомагнил® (150 мг АСК) в сравнении с пациентами, получавшими Тромбо АСС® (50 и 100 мг АСК).

Не исключено, что применение различных стратегий снижения риска поражения слизистой ЖКТ при терапии АСК приведет к тому, что соотношение между пользой, которую можно получить от применения АСК при первичной профилактике, и риском кровотечений, все-таки сместится в сторону первой.

Заключение

Таким образом, известные в настоящее время результаты клинических исследований пока не дают возможности с уверенностью защищать или оспаривать рутинное применение АСК у здоровых лиц с умеренным риском сердечно-сосудистых событий. Тем не менее, взвешенная оценка клинических данных, учет мнения и предпочтений пациента, и, конечно же, осведомленность о результатах современных исследований – необходимые компоненты для принятия решения о необходимости применения АСК с целью первичной профилактики.

Конфликт интересов. Автор заявляет об отсутствии потенциального конфликта интересов, требующего раскрытия в данной статье.

Литература

1. Juul-Moller S., Edvardsson N., Jahnmatz B., et al. Double-blind trial of aspirin in primary prevention of myocardial infarction in patients with stable chronic angina pectoris. *Lancet* 1992; 340:1421-5.
2. Lewis HD Jr., Davis JW., Archibald DG et al. Protective effects of aspirin against acute myocardial infarction and death in men with unstable angina: results of a Veterans Administration Cooperative Study. *N Engl J Med* 1983; 309:396-403.
3. Cairns JA., Gent M., Singer J. et al. Aspirin, sulfapyrazone, or both in unstable angina: results of a Canadian multicenter trial. *N Engl J Med* 1985; 313:1369-75.
4. Theroux P., Ouimet H., McCans J. et al. Aspirin, heparin, or both to treat acute unstable angina. *N Engl J Med* 1988; 319:1105-11.
5. The RISC Group. Risk of myocardial infarction and death during treatment with low dose aspirin and intravenous heparin in men with unstable coronary artery disease. *Lancet* 1990; 336:827-30.
6. ISIS-2 (Second International Study of Infarct Survival) Collaborative Group. Randomised trial of intravenous streptokinase, oral aspirin, both, or neither among 17,187 cases of suspected acute myocardial infarction: ISIS-2. *Lancet* 1988; 2:349-60.
7. Baigent C., Blackwell L., Collins R. et al. Aspirin in the primary and secondary prevention of vascular disease: collaborative meta-analysis of individual participant data from randomised trials. *Lancet* 2009; 373:1849-60.
8. The Medical Research Council's General Practice Research Framework. Thrombosis prevention trial: randomised trial of low-intensity oral anticoagulation with warfarin and low-dose aspirin in the primary prevention of ischaemic heart disease in men at increased risk. *Lancet* 1998; 351:233-41.
9. Hansson L., Zanchetti A., Carruthers SG. et al; HOT Study Group. Effects of intensive blood-pressure lowering and low-dose aspirin in patients with hypertension: principal results of the Hypertension Optimal Treatment (HOT) randomized trial. *Lancet* 1998; 351(9118):1755-62.
10. De Gaetano G; Collaborative Group of the Primary Prevention Project. Low-dose aspirin and vitamin E in people at cardiovascular risk: a randomized trial in general practice. *Lancet* 2001; 357:89-95.
11. Belch J., MacCuish A., Campbell I. et al. The Prevention of Progression of Arterial Disease and Diabetes (POPAD) trial: factorial randomised placebo controlled trial of aspirin and antioxidants in patients with diabetes and asymptomatic peripheral arterial disease. *BMJ* 2008; 337:1-10.
12. Ogawa H., Nakayama M., Morimoto T. et al; Japanese Primary Prevention of Atherosclerosis With Aspirin for Diabetes (JPAD) Trial Investigators. Low-dose aspirin for primary prevention of atherosclerotic events in patients with type 2 diabetes: a randomized controlled trial. *JAMA* 2008; 300(18):2134-41.
13. Fowkes FG., Price JF., Stewart MC. et al; Aspirin for Asymptomatic Atherosclerosis Trialists. Aspirin for prevention of cardiovascular events in a general population screened for a low ankle brachial index: a randomized controlled trial. *JAMA* 2010; 303(9):841-8.
14. Peto R., Gray R., Collins R. et al. Randomised trial of prophylactic daily aspirin in British male doctors. *BMJ* 1988; 296:313-6.
15. Steering Committee of the Physicians' Health Study Research Group. Final report on the aspirin component of the ongoing Physicians' Health Study. *N Engl J Med* 1989; 321(3):129-35.
16. Ridker PM., Cook NR., Lee IM. et al. A randomized trial of low-dose aspirin in the primary prevention of cardiovascular disease in women. *N Engl J Med* 2005; 352(13):1293-304.

17. Raju N., Sobieraj-Teague M., Hirsh J. et al. Effect of aspirin on mortality in primary prevention of cardiovascular disease. *Am J Med* 2011; 124(7):621-9.
18. Bartolucci AA., Tendra M., Howard G. Meta-analysis of multiple primary prevention trials of cardiovascular events using aspirin. *Am J Cardiol* 2011; 107:1796-801.
19. Patrono C. Low-dose aspirin in primary prevention: cardioprotection, chemoprevention, both, or neither? *European Heart Journal*. *Eur Heart J* 2013 Jun 14. [Epub ahead of print]
20. Calvin AD., Aggarwal NR., Murad MH. et al. Aspirin for the primary prevention of cardiovascular events: a systematic review and meta-analysis comparing patients with and without diabetes. *Diabetes Care* 2009; 32:2300-06.
21. Okada S., Morimoto T., Ogawa H. et al. Differential Effect of Low-Dose Aspirin for Primary Prevention of Atherosclerotic Events in Diabetes Management. *Diabetes Care* 2011; 34:1277-83.
22. Lanis A., Perez-Aisa MA., Feu F. et al. A nationwide study of mortality associated with hospital admission due to severe gastrointestinal events and those associated with non-steroidal anti-inflammatory drug use. *Am J Gastroenterol* 2005;100:1685-93.
23. Calonge N., Petitti DB., DeWitt TG. et al. Aspirin for the prevention of cardiovascular disease: US Preventive Services Task Force recommendation statement. *Ann Intern Med* 2009; 150:396-404.
24. Vandvik PO., Lincoff AM., Gore JM. et al. Primary and secondary prevention of cardiovascular disease: antithrombotic therapy and prevention of thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians evidence-based clinical practice guidelines. *Chest* 2012; 141(2) (suppl): e637S-e668S.
25. Perk J., De Backer G., Gohlke H. et al. European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice (version 2012): The Fifth Joint Task Force of the European Society of Cardiology and Other Societies on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice (constituted by representatives of nine societies and by invited experts). Developed with the special contribution of the European Association for Cardiovascular Prevention & Rehabilitation (EACPR). *Eur Heart J* 2012; 33:1635-701.
26. Pignone M., Alberts MJ., Colwell JA. et al. Aspirin for primary prevention of cardiovascular events in people with diabetes: a position statement of the American Diabetes Association, a scientific statement of the American Heart Association, and an expert consensus document of the American College of Cardiology Foundation. *Circulation* 2010; 121:2694-701.
27. Flossman E., Rothwell PM. Effect of aspirin on long-term risk of colorectal cancer: consistent evidence from randomised and observational studies. *Lancet*. 2007; 369:1603-1613.
28. Rothwell PM., Wilson M., Elwin CE. et al. Long-term effect of aspirin on colorectal cancer incidence and mortality: 20-year follow-up of five randomised trials. *Lancet* 2010; 376(9754):1741-50.
29. Rothwell PM., Fowkes FG., Belch JF. et al. Effect of daily aspirin on long-term risk of death due to cancer: analysis of individual patient data from randomised trials. *Lancet* 2011; 377(9759): 31-41.
30. Rothwell PM., Price JF., Fowkes FG. et al. Short-term effects of daily aspirin on cancer incidence, mortality and nonvascular death: analysis of the time course of risks and benefits in 51 randomised controlled trials. *Lancet* 2012; 379:1602-12.
31. Thun M., Henley S., Patrono C. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs as anticancer agents: mechanistic, pharmacologic, and clinical issues. *J Natl Cancer Inst* 2002; 94: 252-66
32. Thun MJ., Jacobs EJ., Patrono C. The role of aspirin in cancer prevention. *Nat Rev Clin Oncol* 2012; 3:259-67.
33. Patrono C., Patrignani P., Garcia Rodriguez LA. Cyclooxygenase-selective inhibition of prostanoid formation: transducing biochemical selectivity into clinical read-outs. *J Clin Invest* 2001; 108:7-13.
34. A Study of Cardiovascular Events in Diabetes (ASCEND). <http://www.ctsu.ox.ac.uk/ascend>.
35. De Berardis G., Sacco M., Evangelista V. et al; ACCEPT-D Study Group. Aspirin and Simvastatin Combination for Cardiovascular Events Prevention Trial in Diabetes (ACCEPT-D): design of a randomized study of the efficacy of low-dose aspirin in the prevention of cardiovascular events in subjects with diabetes mellitus treated with statins. *Trials* 2007; 8:21.
36. Nelson MR., Reid CM., Ames DA. et al. Feasibility of conducting a primary prevention trial of low-dose aspirin for major adverse cardiovascular events in older people in Australia: results from ASPIRIN in Reducing Events in the Elderly (ASPREE) pilot study. *Med J Aust* 2008; 189:105-9.
37. Aspirin to Reduce Risk of Initial Vascular Events (ARRIVE). <http://www.arrivestudy.com>.
38. Vertkin AL., Aristarkhova O., Adonina E.V. et al. Safety and pharmacoeconomic efficacy of different drugs of acetylsalicylic acid in patients with coronary artery disease. *Russian Journal of Medicine* 2009; 17(8): 570-575. Russian (Верткин А.Л., Аристархова О.Ю., Адонина Е.В. и др. Безопасность и фармакоэкономическая эффективность применения различных препаратов ацетилсалициловой кислоты у пациентов с ИБС. *Русский Медицинский Журнал* 2009; 17(8): 570-575).

Поступила: 20.08.2013

Принята в печать: 21.08.2013

СТАТИНЫ И РИСК РАЗВИТИЯ САХАРНОГО ДИАБЕТА

О.М. Драпкина*

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

Результаты рандомизированных контролируемых исследований убедительно продемонстрировали эффективность статинов в снижении сывороточного уровня холестерина липопротеинов низкой плотности на 25-50% от исходного уровня. Статины могут повышать риск сахарного диабета (СД) при длительном приеме и при применении высоких доз. Диабетогенный эффект статинов не зависит от гидро- или липофильности статинов, это общий класс-эффект. Однако у пациентов с СД применение статинов обязательно. Диабетогенный риск статинов преувеличен, и мы будем продолжать лечить наших пациентов статинами.

Ключевые слова: статины, риск сахарного диабета.

Рациональная фармакотерапия в кардиологии 2013;9(4):444-447

Statins and the risk of diabetes mellitus

O.M. Drapkina*

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

Randomized controlled trials have clearly demonstrated the efficacy of statins in reduction of serum low density lipoprotein cholesterol level by 25-50% from the baseline. Statins may increase the risk of diabetes mellitus (DM) in long-term therapy and use of high doses. Diabetogenic action is statins class effect and does not depend on their hydrophobic or hydrophilic properties. However, the use of statins in patients with DM is obligatory. The statins diabetogenic risk is exaggerated and we will continue to treat our patients with statins.

Key words: statins, risk of diabetes mellitus.

Ration Pharmacother Cardiol 2013;9(4):444-447

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

Введение

В настоящее время с целью модификации липидного профиля используются 4 группы препаратов: секвестранты желчных кислот, никотиновая кислота, производные фиброевой кислоты и статины. Кроме общепризнанного доказанного влияния статинов на липидный профиль, они обладают также рядом так называемых плейотропных эффектов, которые могут влиять на различные звенья патогенеза инсулинорезистентности и сахарного диабета (снижение экспрессии различных молекул адгезии, ингибирование пролиферации и миграции клеток гладкой мускулатуры, антитромботический эффект, подавление воспаления и др.).

Статины являются конкурентными ингибиторами 3-гидрокси-3-метилглутарил КоА-редуктазы – ключевого фермента, участвующего в биосинтезе холестерина в печени. Результаты рандомизированных контролируемых исследований (РКИ) убедительно продемонстрировали эффективность данной группы препаратов в снижении сывороточного уровня холестерина липопротеинов низкой плотности (ХС ЛПНП) на 25-50% от исходного уровня [1].

Известно, что назначение статинов ведет к снижению риска инфаркта миокарда, инсульта и других сердечно-сосудистых осложнений среди пациентов с ишемической болезнью сердца. В целом наблюдается сни-

жение неблагоприятных исходов сердечно-сосудистых заболеваний приблизительно на 30% [1,2]. Согласно Национальной образовательной программе США по холестерину (NCEP III) статины показаны в качестве терапии первой линии с целью вторичной профилактики сердечно-сосудистых осложнений [1]. Что касается первичной профилактики, то прием статинов, в частности розувастатина, оправдан у пациентов с низким сердечно-сосудистым риском и повышенным уровнем С-реактивного белка (СРБ) [1].

Однако в течение последних лет активно обсуждается вопрос о возможном увеличении риска развития сахарного диабета (СД) 2 типа на фоне лечения статинами.

Статины и риск сахарного диабета

О случаях возникновения СД на фоне лечения статинами впервые стало известно в 2003 г. [3]. Развитие СД не было связано с какими-либо изменениями образа жизни и диеты, а прекращение терапии аторвастатином отчетливо ассоциировалось с быстрым разрешением СД. Кроме этого, кратковременное назначение правастатина с его последующей отменой отчетливо коррелировало с уровнем глюкозы крови [4].

В 2001 г. были опубликованы результаты клинического исследования WOSCOPS – первого двойного слепого РКИ, направленного на изучение риска возникновения диабета, ассоциированного с терапией статинами [5]. Данное исследование включало в себя 6595 мужчин в возрасте 45-64 лет с гиперхолестеринемией и от-

Сведения об авторе:

Драпкина Оксана Михайловна – д.м.н., профессор, профессор кафедры пропедевтики внутренних болезней Первого МГМУ им. И.М. Сеченова

сутствием признаков сердечно-сосудистых заболеваний, которые были рандомизированы на 2 группы: получавшие плацебо или правастатин (40 мг/сут). В подисследование после рандомизации вошли 5974 мужчин с 2 или более измерениями повышенного уровня глюкозы, которые ранее не обращались к врачу по поводу СД, а уровень глюкозы натощак был $\leq 7,0$ ммоль/л.

Сахарный диабет диагностировался при уровне глюкозы натощак $\geq 7,0$ ммоль/л в двух последовательных измерениях. В период наблюдения (3,5-6,1 года) у 139 человек был впервые диагностирован сахарный диабет. После корректировки по индексу массы тела, уровню триглицеридов, глюкозы крови и другим исходным характеристикам, у пациентов, которым проводилась терапия правастатином, относительный риск (ОР) СД составил 0,70 [95% доверительный интервал (ДИ) 0,50-0,98]. Таким образом, терапия правастатином сопровождалась снижением риска возникновения сахарного диабета на 30% ($p=0,042$) [5].

Исследование WOSCOPS – практически единственное РКИ, показавшее снижение риска развития СД. Необходимо отметить, что в исследование WOSCOPS были включены только мужчины.

В ходе ряда других исследований аторвастатина в дозе 10 мг/сут (ASCOT-LLA, CARDS) и симвастатина в дозе 40 мг/сут (HPS) не было выявлено значительного влияния данной группы препаратов на риск развития СД или на его клиническое течение [3].

Так, в исследование ASCOT-BPLA было включено 19257 пациентов в возрасте 40-79 лет с артериальной гипертензией и наличием, по крайней мере, трех других сердечно-сосудистых факторов риска [6]. Пациенты были рандомизированы на две группы и получали комбинации атенолол/тиазидный диуретик или амлодипин/периндоприл. В ходе основного исследования наблюдалось значительное снижение риска развития СД у пациентов, получавших комбинированную терапию амлодипином и периндоприлом, по сравнению с группой, получавшей комбинацию атенолола и тиазидного диуретика. Для предотвращения одного впервые выявленного случая СД необходимо было пролечить 30 пациентов в течение 5 лет (95% ДИ 23-42). Среди пациентов, включенных в исследование, 10305 больных с уровнем общего холестерина $\leq 6,5$ ммоль/л были в дальнейшем рандомизированы на две группы: группа приема аторвастатина (10 мг/сут) и контрольная группа (ASCOT-LLA) [3]. Исследование было приостановлено досрочно (среднее время наблюдение составило 3,3 года) в связи с развитием комбинированной конечной точки в группе плацебо: ОР 0,64 (95% ДИ 0,50-0,83). При этом значимого различия между двумя группами относительно развития СД на фоне терапии статинами выявлено не было – ОР 1,15 (95% ДИ 0,91-1,44).

В исследовании PROVE-IT впервые оценивали влияние различных статинов на гликемический контроль. 4162 пациента, перенесших острый коронарный синдром, были рандомизированы на две группы. Первая группа получала интенсивную терапию аторвастатином в дозе 80 мг/сут, а вторая – стандартную терапию правастатином в дозе 40 мг/сут. Среди всех пациентов с исходным уровнем HbA1c $\leq 6,0\%$ и независимо от наличия СД, риск увеличения HbA1c $> 6,0\%$ был выше среди пациентов принимавших аторвастатин, чем среди пациентов, принимавших правастатин ОР 1,84 (95% ДИ 1,52-2,22) [7].

В исследовании JUPITER наблюдалось увеличение частоты случаев впервые выявленного СД среди пациентов, принимающих статины, по сравнению с группой, получавшей плацебо (на 25%) без увеличения уровня гликемии: ОР 1,25 (95% ДИ 1,05-1,49). Следует отметить, что у 77% пациентов, включенных в группу приема статинов, у которых в дальнейшем развился сахарный диабет, исходно имелось нарушение толерантности к глюкозе. В отличие от более ранних исследований, одним из критериев для участия в исследовании JUPITER являлось наличие повышенного уровня высокочувствительного СРБ, что также ассоциируется с возрастанием риска развития сахарного диабета [8].

Возможные механизмы влияния статинов на метаболизм глюкозы

Единого мнения относительно механизма влияния статинов на развитие сахарного диабета не существует [9]. Спорным остается вопрос, можно ли считать снижение чувствительности к инсулину под влиянием статинов их класс-эффектом.

В исследовании 345417 мужчин Sukhija et al. показали, что снижение чувствительности к инсулину является класс-эффектом для данной группы препаратов [10]. Уровень глюкозы натощак у пациентов, принимающих статины без диабета, составило 7 мг/дл, а у пациентов, не принимающих статины, – 5 мг/дл ($p<0,0001$). Данный эффект был в дальнейшем также подтвержден при терапии аторвастатином [11] и розувастатином [12], терапия которыми приводила к дозо-зависимому повышению инсулинорезистентности. В метаанализе 13 РКИ статинов Sattar N. et al. [13] изучали вероятность развития диабета среди 91140 участников. Терапия статинами ассоциировалась с повышением риска развития СД на 9%, т.е. развитие одного впервые выявленного случая СД на 255 пациентов, получавших лечение статинами в течение 4 лет. Однако абсолютный риск был низким, 1 случай на 1000 пациентов-лет лечения.

Авторами другого метаанализа были получены данные об отсутствии влияния статинов на чувствительность к инсулину как класс-эффекта [14]. Правастатин значительно улучшал чувствительность тканей к инсулину по

сравнению с группой плацебо [стандартизованная разность средних (CPC) 0,342; 95% ДИ 0,032-0,621; $p=0,03$], тогда как симвастатин ухудшал чувствительность к инсулину (CPC -0,321; 95% ДИ -0,526– -0,117; $p=0,03$) [14].

Некоторые побочные эффекты статинов являются прямым результатом ингибирования ГМК-КоА редуктазы на пути синтеза холестерина из мевалоната, и поэтому неизбежны. К промежуточным продуктам на пути синтеза относятся, в частности, молекулы фарнезил пирогосфата (FPP) и геранилгеранил пирогосфата (GGPP), которые участвуют в присоединении изопреноидной группы более чем к 100 сигнальным молекулам на этапе посттрансляционных изменений (пренилирования). Изопреноидная группа необходима для функционирования малых ГТФ-аз семейства Rho, таких как Rac, Rho, Rab. Некоторые из этих ГТФ-аз являются молекулярными «переключателями», другие участвуют в процессах внутриклеточного мембранного транспорта [15].

Многие благоприятные плейотропные эффекты статинов, такие как антиоксидантное, противовоспалительное и антипролиферативное действие, могут быть связаны со снижением способности пренилирования сигнальных молекул.

Менее желательные последствия ингибирования ГМК-КоА редуктазы связаны с недостаточностью метаболитов мевалоната, таких как убихинон и долихол. Долихол – это семейство линейных полиизопренолов, содержащих 16-22 изопреновых единиц, являющихся переносчиками и участвующими в N-гликозилировании гликопротеинов. Они также служат сайтами «сборки» олигосахаридов в процессе формирования гликопротеинов и поддерживают текучесть и проницаемость мембраны, необходимые для созревания и секреции гликопротеинов.

Инсулинорезистентность на фоне применения статинов также может возникать за счет влияния на процесс образования мембранного белка-транспортера глюкозы – SLC2A4 (ГЛЮТ-4) [16]. Данное предположение подтверждается устранением эффекта статинов под действием предшественника изопреноида – мевалоната [16].

Подавление синтеза убихинона (CoQ10), эссенциального фактора, обеспечивающего транспорт электронов в митохондриях, может приводить к замедленному образованию АТФ в панкреатических β -клетках, и, следовательно, к задержке высвобождения инсулина из клеток.

Клетки жировой ткани влияют на метаболизм глюкозы и течение сахарного диабета посредством выброса адипоцитокинов, в результате чего действие инсулина может изменяться [17]. Влияние адипоцитов на метаболизм глюкозы в значительной степени зависит от степени их дифференцировки.

Применение аторвастатина препятствует созреванию адипоцитов и приводит к сокращению экспрессии SLC2A4 (ГЛЮТ-4) и, напротив, ускоряет экспрессию ГЛЮТ-1 в культуре клеток преадипоцитов и на модели мышей [17]. Это приводит к уменьшению инсулин-зависимого потребления глюкозы, вызванной пониженной чувствительностью к инсулину и может способствовать дальнейшему нарушению толерантности к глюкозе. Симвастатин и правастатин в меньшей степени влияют на степень дифференцировки адипоцитов.

Существует несколько сигнальных ступеней между воздействием на инсулиновый рецептор и транслокацией транспортера глюкозы (ГЛЮТ-4) из внутриклеточных компартментов на плазматическую мембрану. Разные статины могут влиять на данные ступени по-разному, и в зависимости от этого может реализовываться их различное влияние на толерантность к глюкозе [18]. Кроме того, различаясь по степени липофильности, статины могут влиять как на чувствительность к инсулину, так и на миотоксичность.

Механизмы влияния статинов на метаболизм глюкозы могут быть различными в зависимости от их свойств [19].

Водорастворимые статины, такие как розувастатин или правастатин, являются гепатоспецифичными и поэтому не так легко проникают в клетки поджелудочной железы и адипоциты. Они образуют слабые связи с ГМК-КоА редуктазой и обладают ограниченной способностью блокировать путь мевалоната вне клеток печени.

Жирорастворимые статины, такие как симвастатин и аторвастатин, с легкостью проникают во внепеченочные клетки, ингибируя синтез изопреноида, снижая уровень секреции инсулина и усиливая инсулинорезистентность. Липофильные ингибиторы ГМК-КоА редуктазы (в т.ч. симвастатин) дозо-зависимо препятствуют индуцированному глюкозой повышению внутриклеточного содержания Ca^{2+} в панкреатических β -клетках посредством блокады Ca^{2+} -каналов L-типа, приводя таким образом к снижению секреции инсулина. В то же время розувастатин и правастатин (водорастворимые статины) не оказывают аналогичного действия даже в высоких концентрациях – 100 мкг/мл [20].

К плейотропным эффектам статинов относится также воздействие на уровни адипонектина, лептина и других воспалительных медиаторов, оказывающих влияние на толерантность к глюкозе.

Так, на фоне применения симвастатина происходит заметное повышение уровня инсулина ($p=0,014$) и лептина ($p=0,028$) с одновременным снижением уровня адипонектина ($p=0,012$) и чувствительности к инсулину ($p=0,007$) по сравнению с исходным уровнем [21]. Напротив, правастатин повышает уровень адипонектина ($p=0,011$) и улучшает чувствительность к инсулину

($p=0,008$), не оказывая влияния на уровень инсулина ($p=0,437$) и лептина ($p=0,822$) [21].

Статины могут уменьшать инсулинорезистентность и оказывать протективное действие в отношении глюкозы за счет своих противовоспалительных эффектов. Известно, что провоспалительные маркеры связаны с повышенным риском развития СД у взрослых, а провоспалительные цитокины, такие как фактор некроза опухоли α (ФНО- α), вовлечены в процесс развития инсулинорезистентности за счет влияния на инсулиновые рецепторы. Однако, несмотря на способность симвастина снижать уровень высокочувствительного СРБ и моноцитарных медиаторов (ИЛ-6, ФНО- α), он не влияет на уровень адипонектина и не улучшает чувствительность к инсулину (индекс НОМА) среди пациентов с метаболическим синдромом по сравнению с группой плацебо [22].

Другим возможным объяснением статин-индуцированной инсулинорезистентности является дисфункция инсулиновых рецепторов и/или рецепторов инсулиноподобного фактора роста в результате нарушения гликозилирования. Кроме этого, за счет стимуляции рецепторов к ЛПНП в печени, большее количество ТГ-насыщенных частиц возвращается в печень, что может вызывать инсулинорезистентность.

Существует ограниченное количество исследований относительно влияния статинов на инсулинорезистентность в группе пациентов, страдающих метаболическим синдромом, т.е. находящихся в группе рис-

ка по развитию СД. У таких пациентов с целью уменьшения инсулинорезистентности целесообразно применение таких препаратов, как тиазолидиндионит и метформин [20,23].

Ввиду выраженного снижения наиболее серьезных сердечно-сосудистых осложнений на фоне терапии статинами у пациентов, страдающих сахарным диабетом, незначительное увеличение риска развития диабета или ухудшение его течения в настоящее время не повлияло на принципы терапии в клинической практике и на существующие рекомендации, что, однако требует отдельного рассмотрения.

Заключение

Таким образом, статины могут повышать риск сахарного диабета при длительном приеме и при применении высоких доз. Диабетогенный эффект статинов не зависит от гидро- или липофильности статинов, это общий класс-эффект. Однако у пациентов с СД применение статинов обязательно. Необходимо пролечить 255 пациентов в течение 4 лет статинами, чтобы у одного развился сахарный диабет [23]. Это означает, что диабетогенный риск статинов преувеличен, и мы будем продолжать лечить наших пациентов статинами.

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

Литература

- Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults. Executive Summary of the Third Report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III). JAMA 2001;285(19):2486-24
- Rizzo M, Berneis K. Low-density lipoprotein size and cardiovascular risk assessment. QJM. 2006;99(1):1-14.
- Sever PS, Dahlöf B, Poulter NR, et al; ASCOT investigators. Prevention of coronary and stroke events with atorvastatin in hypertensive patients who have average or lower-than-average cholesterol concentrations, in the Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial Lipid Lowering Arm (ASCOT-LLA): a multicentre randomised controlled trial. Lancet 2003;361(9364):1149-58.
- Ohmura C, Watada H, Hirose T, et al. Acute onset and worsening of diabetes concurrent with administration of statins. Endocr J 2005;52(3):369-72
- Freeman DJ, Norrie J, Sattar N, et al. Pravastatin and the development of diabetes mellitus: evidence for a protective treatment effect in the West of Scotland Coronary Prevention Study. Circulation 2001;103(3):357-62.
- Gupta AK, Dahlöf B, Dobson J, et al. Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial Investigators. Determinants of new-onset diabetes among 19,257 hypertensive patients randomized in the Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial Blood Pressure Lowering Arm and the relative influence of antihypertensive medication. Diabetes Care 2008;31(5):982-8.
- Cannon CP, Braunwald E, McCabe CH, et al. Intensive versus Moderate Lipid Lowering with Statins after Acute Coronary Syndromes for the Pravastatin or Atorvastatin Evaluation and Infection Therapy-Thrombolysis Myocardial Infarction 22 Investigators. N Engl J Med 2004;350(15):1495-504.
- Kones R. Rosuvastatin, inflammation, C-reactive protein, JUPITER, and primary prevention of cardiovascular disease--a perspective. Drug Des Devel Ther 2010;4:383-413
- Sasaki J, Iwashita M, Kono S. Statins: beneficial or adverse for glucose metabolism. J Atheroscler Thromb 2006;13(3):123-9.
- Sukhija R, Prayaga S, Marashdeh M, et al. Effect of statins on fasting plasma glucose in diabetic and nondiabetic patients. J Invest Med 2009;57:495-499
- Koh KK, Quon MJ, Han SH, et al. Atorvastatin causes insulin resistance and increases ambient glycemia in hypercholesterolemic patients. J Am Coll Cardiol 2010;55:1209-1216
- Kostapanos MS, Milionis HJ, Agouridis AD, et al. Rosuvastatin treatment is associated with an increase

- in insulin resistance in hyperlipidaemic patients with impaired fasting glucose. Int J Clin Pract 2009;63:1308-1313
- Sattar N, Preiss D, Murray HM, et al. Statins and risk of incident diabetes: a collaborative meta-analysis of randomised statin trials. Lancet 2010;375(9716):735-42.
- Baker WL, Talati R, White CM et al. Differing effect of statins on insulin sensitivity in non-diabetics: a systematic review and meta-analysis. Diabetes Res Clin Pract 2010;87(1):98-107.
- Oldfield E. Targeting Isoprenoid Biosynthesis for Drug Discovery: Bench to Bedside. Acc Chem Res 2010; 43(9): 1216-1226
- Chamberlain LH. Inhibition of isoprenoid biosynthesis causes insulin resistance in 3T3-L1 adipocytes. FEBS Lett 2001;507(3):357-61.
- Nakata M, Nagasaka S, Kusaka I et al. Effects of statins on the adipocyte maturation and expression of glucose transporter 4 (SLC2A4): implications in glycaemic control. Diabetologia 2006;49(8): 1881-92.
- Brozinick JT, Berkemeier BA, Elmendorf JS. "Acting" on GLUT4: Membrane & Cytoskeletal Components of Insulin Action. Curr Diabetes Rev 2007; 3(2): 111-122
- Koh KK, Quon MJ, Han SH et al. Differential metabolic effects of pravastatin and simvastatin in hypercholesterolemic patients. Atherosclerosis 2009;204(2):483-90.
- Nathan DM, Buse JB, Davidson MB et al. Medical Management of Hyperglycemia in Type 2 Diabetes: A Consensus Algorithm for the Initiation and Adjustment of Therapy. A consensus statement of the American Diabetes Association and the European Association for the Study of Diabetes. Clinical Diabetes 2009; 27(1): 4-16
- Devaraj S, Siegel D, Jialal I. Simvastatin (40 mg/day), adiponectin levels, and insulin sensitivity in subjects with the metabolic syndrome. Am J Cardiol 2007;100(9):1397-9
- Yada T, Nakata M, Shiraishi T, Kakei M. Inhibition by simvastatin, but not pravastatin, of glucose-induced cytosolic Ca²⁺ signalling and insulin secretion due to blockade of L-type Ca²⁺ channels in rat islet beta-cells. Br J Pharmacol 1999;126:1205-13
- NICE clinical guideline 87. Type 2 diabetes: the management of type 2 diabetes. National Institute for Health and Clinical Excellence; 2009. Available at: <http://www.nice.org.uk/nicemedia/pdf/cg87niceguideline.pdf>. Date of access: 18.08.2013.

Поступила: 12.02.2013

Принята в печать: 27.06.2013

НОРВАСК® В РОССИИ 20 ЛЕТ СПУСТЯ: ПРОДОЛЖЕНИЕ ИСТОРИИ

А.В. Руденко^{1*}, Б.А. Руденко²

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

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

Амлодипин сочетает в себе наиболее значимые клинические эффекты антагонистов кальция с минимальной вероятностью побочных эффектов, характерных для этой группы в целом, а также для препаратов предыдущих поколений. Его высокая антигипертензивная активность не вызывает сомнения. Но при выборе амлодипина для лечения пациентов с артериальной гипертензией (АГ) большее значение имеет его доказанная способность улучшать отдаленный прогноз. Это особенно важно при первичной профилактике, как при наличии факторов риска, так и при наличии ассоциированных клинических состояний. Применение амлодипина достоверно снижает частоту сердечно-сосудистых осложнений у пациентов с атеросклерозом даже при отсутствии у них АГ. Наиболее вероятное объяснение этих эффектов – вазопротективные свойства амлодипина, его способность уменьшать жесткость сосудистой стенки и замедлять прогрессирование атеросклероза.

Ключевые слова: амлодипин, артериальная гипертензия, сердечно-сосудистые осложнения.

Рациональная фармакотерапия в кардиологии 2013;9(4):448–454

Norvasc® in Russia 20 years later: continuation of the history

A.V. Rudenko^{1*}, B.A. Rudenko²

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

²State Research Center for Preventive Medicine. Petroverigsky per. 10, Moscow, 109990 Russia

Amlodipine combines the most important clinical effects of calcium antagonists with minimal side effects of both its ATC class and drugs of previous generations. Its high antihypertensive activity is not in doubt. Proven ability to improve long-term prognosis is a priority when choosing of amlodipine for treatment of hypertensive patients. This is particularly important for the primary prevention in the presence of both risk factors and associated clinical conditions. Amlodipine therapy significantly reduced cardiovascular events incidence in patients with atherosclerosis, even if they have no arterial hypertension. The likely rationales for this amlodipine effect are its vasoprotective properties, ability to reduce vascular stiffness and to slow down the progression of atherosclerosis.

Key words: amlodipine, arterial hypertension, cardiovascular complications.

Ration Pharmacother Cardiol 2013;9(4):448–454

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author): doctorrudenko@inbox.ru

Введение

Препарат Норваск® (Pfizer) относится к группе антагонистов кальция (АК) 3-го поколения и применяется в клинической практике уже более 20 лет. Его широкое использование обусловлено высокой эффективностью при различных сердечно-сосудистых заболеваниях, хорошей переносимостью и отсутствием значимых побочных эффектов. Можно без преувеличения сказать, что препарат Норваск® в настоящее время является препаратом, сочетающим наиболее значимые клинические эффекты группы АК с минимальной вероятностью побочных эффектов, характерных для этой группы в целом.

На практике (преимущественно в кардиологической клинике) АК применяются с конца 70-х годов прошлого века и первоначально были разработаны как антиангинальные средства.

Период активного использования в 80-х гг. сменился периодом осторожного отношения к ним с середины 90-х гг., когда ряд исследований продемонстрировал

увеличение частоты коронарных осложнений при применении АК короткого действия [1, 2]. С началом XXI столетия интерес к применению АК возобновился с новой силой, что было обусловлено несколькими причинами: во-первых, появились АК нового поколения (и, в первую очередь, амлодипин); во-вторых, изменились подходы к лечению большинства сердечно-сосудистых заболеваний, так, например, широкое внедрение инвазивных методов лечения привело к потере актуальности определенных классов препаратов, в первую очередь, бета-адреноблокаторов (БАБ) [3–5]; в-третьих, появились новые методы диагностики и комплексные критерии оценки клинической эффективности и отдаленного прогноза (жесткость сосудистой стенки, толщина комплекса интима-медиа, вариабельность артериального давления), что позволило изучить новые эффекты АК.

Антагонисты кальция

Несмотря на то, что название «антагонисты кальция» не отражают истинный механизм действия этих препаратов, термин прочно закрепился в отечественной литературе, и поэтому мы также будем использовать его в нашей работе. Тем не менее, более правильным является используемый в зарубежной литературе термин «блокаторы кальциевых каналов» (calcium channel blockers), что подразумевает их реальный принцип действия.

Сведения об авторах:

Руденко Анастасия Владимировна – к.м.н., врач отдела радионуклидной диагностики и позитронно-эмиссионной томографии РКНПК

Руденко Борис Александрович – д.м.н., в.н.с. лаборатории рентгенэндоваскулярных методов диагностики и лечения ГНИЦ ПМ

Ионы кальция играют важную роль в регуляции различных процессов жизнедеятельности организма. Тем не менее, в повышенной концентрации (в т.ч. при ишемии, гипоксии и других патологических состояниях) они могут чрезмерно усиливать процессы клеточного метаболизма, увеличивать потребность тканей в кислороде и вызывать различные деструктивные изменения. Трансмембранный ток ионов кальция осуществляется через кальциевые каналы – трансмембранные белки сложного строения, состоящие из нескольких субъединиц. В настоящее время выделяют несколько типов кальциевых каналов (L, T, N, P, Q, R), обладающих разными свойствами (в т.ч. проводимость, длительность открытия) и имеющих разную тканевую локализацию. Каналы L-типа медленно активируются при деполяризации клеточной мембраны и обуславливают медленный вход ионов Ca^{2+} в клетку и формирование медленного кальциевого потенциала. Каналы L-типа локализованы в кардиомиоцитах, в клетках проводящей системы сердца (синоаурикулярном и атриовентрикулярном узлах), гладкомышечных клетках артериальных сосудов, бронхов, матки, мочеточников, желчного пузыря, желудочно-кишечном тракте, в клетках скелетных мышц, тромбоцитах.

Группу АК объединяет способность обратимо блокировать медленные кальциевые каналы L-типа, что не меняет концентрацию кальция в плазме. Более правильное название – блокаторы (медленных) кальциевых каналов (calcium-channel blocker). Выделяют три основные подгруппы антагонистов кальция: дигидропиридиновые (основной представитель – нифедипин), фенилалкиламины (основной представитель – верапамил) и бензотиазепины (основной представитель – дилтиазем). Чаще бензотиазепины и фенилалкиламины объединяют в одну подгруппу – недигидропиридиновые АК. Основным объединяющим свойством является их отрицательный хроно- и инотропный эффект, способность замедлять атрио-вентрикулярную проводимость. У АК различных подгрупп неодинакова тропность к тканям: у верапамила (фенилалкиламины) высокая тропность к кардиомиоцитам; производные дигидропиридина проявляют тропность к гладкомышечным клеткам сосудов и обладают выраженным вазодилатирующим эффектом, дилтиазем занимает промежуточную позицию между этими подгруппами, находясь ближе к верапамилу.

Дигидропиридиновые представители класса АК, в отличие от производных фенилалкиламина и бензотиазепина, характеризуются большим воздействием на гладкую мускулатуру сосудов, отсутствием клинически значимого влияния на сократимость миокарда, функцию синусового узла, атрио-вентрикулярную проводимость, но, тем не менее, обладают слабым отрицательным инотропным эффектом. Родоначальником

дигидропиридиновых АК, препаратом первого поколения является нифедипин. К дигидропиридиновым АК второго поколения относят нифедипины пролонгированного действия, к третьему поколению – препараты амлодипин, фелодипин, нитрендипин, лацидипин и др., хотя некоторые авторы считают выделение 3-го поколения неоправданным.

Сфера применения АК в современной кардиологии достаточно широка: ишемическая болезнь сердца (ИБС), артериальная гипертензия (АГ), сердечная недостаточность, нарушения ритма сердца. В последнем случае используются преимущественно АК недигидропиридинового ряда, которые в настоящей статье рассматриваться не будут. Поэтому остановимся на трех основных заболеваниях, при которых применение АК имеет продолжительную историю.

Ишемическая болезнь сердца

Как мы уже упоминали, в кардиологии АК применяются с середины 70-х гг. XX века. Однако в 1995 г. в американском журнале *Circulation* было опубликовано сенсационное заявление о том, что дигидропиридиновый антагонист кальция нифедипин увеличивает смертность у больных острым инфарктом миокарда и нестабильной стенокардией [1]. Эти данные основывались на результатах мета-анализа 16 рандомизированных исследований и выявили дозозависимое влияние короткодействующего нифедипина на общую смертность у пациентов с ИБС. В другом исследовании В.М. Psaty и соавт. обнаружили увеличение риска развития инфаркта миокарда при лечении АК короткого действия больных АГ [2]. Спровоцировав острую дискуссию, результаты этих работ породили недоверие к использованию АК в клинической практике. К сожалению, эти данные совершенно безосновательно были экстраполированы на эффекты всех представителей этого класса препаратов, в том числе и пролонгированных, причем, не только у больных ИБС, но и другими сердечно-сосудистыми заболеваниями.

Для тщательного анализа данных работ необходимо кратко остановиться на механизмах действия дигидропиридиновых АК первого поколения. Как уже упоминалось, нифедипин приводит к снижению постнагрузки благодаря выраженному вазодилатирующему эффекту периферических артерий. Нифедипин обладает также слабым отрицательным инотропным эффектом, что в незначительной степени способствует угнетению сократительной функции миокарда. В совокупности эти механизмы приводят к активации нейро-гуморальных систем: симпато-адреналовой – в большей степени и ренин-ангиотензиновой – в меньшей степени. Степень активации нейрогуморальных систем зависит, прежде всего, от скорости действия препарата и быстроты снижения постнагрузки. Нифедипин обладает

способностью стремительно проявлять эффект из-за быстрого нарастания его концентрации в плазме крови. Именно благодаря скорости воздействия этот препарат стимулирует активацию симпатно-адреналовой системы, что, в свою очередь, приводит к повышению ЧСС и увеличению потребности миокарда в кислороде.

Тем не менее, зная механизм действия и возможные побочные эффекты, возникает вопрос, ставящий под сомнение смысл проведенного мета-анализа: зачем вообще назначать больным с острым коронарным синдромом (ОКС: инфаркт миокарда и нестабильная стенокардия) дигидропиридиновые АК короткого действия? При современном понимании патофизиологии ОКС ответ становится очевидным: от такого назначения нет смысла ожидать какого-либо эффекта. Проведение подобных исследований в 90-х гг. может быть оправдано только слабым развитием инвазивных методов диагностики и отсутствием полного понимания патогенеза острых коронарных состояний. В настоящее время общепринятым и не вызывающим сомнения является тот факт, что причиной ОКС являются атеротромботические осложнения (прогрессирование стеноза до полной окклюзии сосуда, тромбоз сосуда). Выраженность клинических проявлений при ОКС зависит от быстроты нарастания тромбоза, степени развития коллатерального кровообращения и других факторов. Смысл медикаментозного лечения ОКС заключается в профилактике дальнейших тромботических осложнений и подготовке больного к инвазивному вмешательству.

Благодаря пониманию патогенеза ОКС и изменению подходов к лечению этого состояния, в настоящее время показаний к назначению дигидропиридиновых АК короткого действия при ОКС просто нет. Тем не менее, стереотипы, связанные с результатами этого мета-анализа, сохраняются до сих пор и, к сожалению, переносятся на дигидропиридиновые АК нового поколения.

Нет теоретических предпосылок использования АК короткого действия и для купирования приступа стенокардии. В этой ситуации расширение периферических артерий и снижение постнагрузки не имеет определяющего значения. Хорошо известно, что для уменьшения потребности миокарда в кислороде необходимо снижение преднагрузки – уменьшение венозного возврата, снижение конечно-диастолического давления и конечно-диастолического размера левого желудочка. Увеличение растяжения мышечных волокон в диастоле является выраженным энергозависимым процессом, при этом, согласно закону Франка-Старлинга, чем сильнее растяжение волокон в диастоле, тем сильнее сокращение миокарда в систолу. Нитраты эффективно купируют приступ стенокардии именно благодаря снижению преднагрузки, снижение постнагрузки в результате назначения дигидропиридинов не будет иметь эффекта. Учитывая механизм действия АК ди-

гидропиридинового ряда, еще раз возникает вопрос о целесообразности их применения при приступе ишемии миокарда. Поэтому непонятно, зачем исследовать эффективность АК у пациентов с инфарктом миокарда и нестабильной стенокардией.

Иначе обстоит дело с предупреждением приступов у больных со склонностью к вазоспастической стенокардии (стенокардии Принцметала). В этом случае антагонисты кальция третьего поколения являются препаратами выбора, их высокая эффективность доказана в нескольких исследованиях [6, 7].

Амлодипин, как и другие АК, обладает антиангинальным действием и широко используется при лечении хронических форм ИБС [8-10]. Как и другие представители этого класса препаратов, амлодипин предупреждает развитие приступов вазоспастической стенокардии. Однако его использование может быть предпочтительнее, если речь идет о длительной терапии больных с вазоспастической стенокардией. Ведь антиангинальное (антиишемическое) действие амлодипина при приеме 1 раз в сут продолжается более 24 ч.

Добавление амлодипина к стандартной терапии БАБ у больных со стабильной стенокардией напряжения обеспечивает дополнительный антиангинальный эффект. При поиске оптимальной медикаментозной схемы в исследовании CAPE II (Circadian Anti-ischemia Program in Europe) способность препаратов предотвращать эпизоды ишемии оценивали по результатам трёхсуточного мониторирования ЭКГ [11]. Тестировали амлодипин, дилтиазем, и комбинированную терапию амлодипином с атенололом и дилтиаземом с изосорбида-5-мононитратом. Амлодипин в сочетании с атенололом продемонстрировали наибольшую антиишемическую эффективность у пациентов с хронической ИБС. В этой работе отмечена высокая эффективность амлодипина у пациентов с низкой приверженностью к терапии (нерегулярным приемом антиангинальных препаратов), обусловленная его высокой продолжительностью действия. В исследовании CASIS (Canadian Amlodipine/Atenololin Silent Ischemia Study) антиишемическое действие атенолола, амлодипина и их комбинации изучали с помощью тредмил-теста и суточного мониторирования ЭКГ [12]. Совместное использование этих препаратов превосходило по своей эффективности оба вида монотерапии.

Неслучайно в соответствии с рекомендациями Европейского общества кардиологов (2006) АК являются компонентом антиангинальной терапии стабильной стенокардии – как в виде монотерапии (в случае противопоказаний к применению БАБ), так и в виде комбинированной терапии в сочетании с БАБ.

Важным моментом является то, что в отношении лечения стабильных форм ишемической болезни и ОКС ситуация за последнее десятилетие поменялась ради-

кальным образом. Изменились подходы к лечению этих патологических состояний. Медикаментозная терапия, как доказано в многочисленных исследованиях, уступает инвазивному лечению в отношении улучшения качества жизни больных ИБС. Интервенционные методы по сравнению с медикаментозной терапией более эффективно повышают толерантность к физической нагрузке, снижают потребность в повторных госпитализациях, проведении операции аортокоронарного шунтирования. При остром коронарном синдроме инвазивные методы давно завоевали пальму первенства благодаря достоверному улучшению отдаленного прогноза, снижению смертности и частоты основных коронарных осложнений.

К чему привело изменение тактики лечения больных с ИБС? Нельзя сказать, что традиционная антиангинальная терапия (БАБ+нитраты) потеряла свою актуальность. Тем не менее, для большинства категорий больных она утратила свое первостепенное значение. Более того, в течение последнего десятилетия, ознаменованного бурным развитием инвазивных методов лечения, было проведено несколько исследований, в которых изучалось, каким образом БАБ влияют на прогноз у больных, перенесших инфаркт миокарда. Эти исследования дали парадоксальные результаты, которые до сих пор трудно принять большинству кардиологов. По результатам этих исследований не было получено каких-либо доказательств, что назначение БАБ каким-либо образом улучшает прогноз или снижает частоту возникновения повторных коронарных событий. Так, в крупном Северо-Американском регистре REACH (Reduction of Atherothrombosis for Continued Health) влияние БАБ на прогноз изучалось в трёх больших когортах пациентов: с перенесенным инфарктом миокарда ($n=14143$), с ИБС без перенесенного инфаркта миокарда ($n=12012$) и у пациентов без ИБС с наличием факторов риска ($n=18653$). Ни в одной из этих подгрупп БАБ не продемонстрировали снижения риска сердечно-сосудистых событий в течение 4-летнего периода наблюдения [3]. В настоящее время в рекомендациях АНА/ACCF (American Heart Association and American College of Cardiology Foundation) по лечению пациентов после перенесенного инфаркта миокарда обязательный приём БАБ сокращен до трёх лет [4]. Европейские рекомендации указывают на целесообразность назначения БАБ только у больных с дисфункцией левого желудочка [5].

Что определяет отдаленный прогноз у пациента, имеющего в анамнезе какие-либо проявления ишемической болезни сердца? Несомненно, степень поражения коронарного русла, степень поражения периферических артерий, наличие АГ, сахарного диабета, а также такие системные проявления атеросклероза, как наличие повышенной жесткости сосудистой

стенки. Для улучшения отдаленного прогноза необходимо комплексно воздействовать на все эти факторы, нужно снизить риск развития повторных коронарных событий, а также ишемических и геморрагических инсультов, почечной недостаточности и др. Учитывая современные знания о патогенезе клинических проявлений атеросклероза, нивелировать активацию симпатико-адреналовой системы с помощью БАБ в этом случае явно недостаточно.

Не вызывает сомнения, что для эффективной профилактики прогрессирования атеросклероза необходима гиполипидемическая терапия. Адекватный подход в назначении статинов для вторичной профилактики, по данным многочисленных исследований, оправдан и имеет высокую клиническую эффективность [13-15]. Для снижения риска других осложнений и комплексного улучшения прогноза больного ИБС прекрасно себя зарекомендовали АК третьего поколения.

В многоцентровом рандомизированном плацебо-контролируемом исследовании PREVENT (Prospective Randomized Evaluation of the Vascular Effects of the Norvasc Trial) двойным слепым методом в течение 36 мес изучалось применение амлодипина у 825 пациентов с доклиническим атеросклерозом. Терапия сопровождалась снижением числа госпитализаций по причине нестабильной стенокардии и потребности в проведении реваскуляризации, хотя значимого изменения скорости прогрессирования коронарного атеросклероза выявлено не было [16].

Применение амлодипина улучшает прогноз больных, перенесших ангиопластику коронарных артерий. Так, в исследовании CAPARES (Coronary Angioplasty Amlopipine Restenosis) назначение амлодипина на 2 нед до процедуры и на 4 мес после неё сопровождалось снижением частоты повторных инвазивных вмешательств и серьёзных сердечно-сосудистых осложнений [17].

Артериальная гипертензия

Как уже отмечалось, с 1995 г., когда вопрос о небезопасном применении АК встал чрезвычайно остро, было проведено несколько крупных рандомизированных исследований, продемонстрировавших высокую эффективность и безопасность пролонгированных форм и неоправданность переноса неблагоприятных эффектов короткодействующего нифедипина на действие всех представителей данного класса препаратов. Благодаря такой оживленной полемике была проведена многолетняя и напряженная работа, которая позволила сделать существенные выводы: если АК первого и второго поколения позволяют эффективно лечить АГ, то АК третьего поколения доказано улучшают прогноз у больных с этим заболеванием, особенно при наличии дополнительных факторов риска.

Положительное влияние АК третьего поколения амлодипина на отдаленный прогноз у больных АГ также убедительно доказано в течение последнего десятилетия.

Необходимо отметить, что, как и другие представители АК, амлодипин обладает рядом преимуществ по сравнению с остальными антигипертензивными препаратами. Так, амлодипин метаболически нейтрален: для него характерно отсутствие неблагоприятного влияния на обмен липидов и глюкозы плазмы крови. АК не оказывают неблагоприятного воздействия на тонус бронхов, физическую и умственную активность, потенцию (как БАБ), электролитный баланс, в том числе на уровень калия в крови (как диуретики и ингибиторы АПФ), не усиливают агрегацию тромбоцитов. Кроме того, амлодипин обладает слабой антиагрегантной активностью благодаря модуляции синтеза проагрегантных простагландинов.

К преимуществам амлодипина по сравнению с АК предыдущего поколения можно отнести следующие его свойства:

а) более предсказуемая эффективность в связи с высокой биодоступностью (60-80%), незначительные различия между максимальной и минимальной концентрациями препарата в крови на протяжении суток;

б) высокая тканевая селективность, благодаря которой он практически не оказывает влияния на сократимость миокарда, функцию синусового узла и атрио-вентрикулярную проводимость;

в) сверхдлительное действие препарата на протяжении более 24-36 ч, что делает ненужным создание его ретардных форм [9,10,18,19].

Амлодипин занимает достойное место в линейке антигипертензивных препаратов. При сравнительном анализе эффектов различных терапевтических схем в исследовании TOMHS (Treatment of Mild Hypertension Study) выявлено, что амлодипин более сильно снижал диастолическое АД, чем ацебутолол, хлорталидон, доксазозин и эналаприл, а по снижению диастолического АД уступал только хлорталидону [20]. Примечательно, что в группе приема амлодипина у 83% больных с АГ монотерапия оставалась эффективной в течение 4 лет наблюдения, что превосходило аналогичный показатель у других рассматривавшихся препаратов. В рандомизированном двойном слепом плацебо-контролируемом исследовании VALUE (Valsartan Antihypertensive Longterm Use Evaluation) монотерапия амлодипином сопровождалась более сильным снижением АД, чем терапия валсартаном [21, 22].

Необходимо еще раз отметить, что высокая антигипертензивная активность амлодипина в настоящий момент не вызывает сомнения. Тем не менее, при выборе амлодипина для лечения АГ большее значение имеет доказанная способность этого препарата влиять на отдаленный прогноз.

Так, в исследовании VALUE терапия амлодипином сопровождалась снижением риска развития инфаркта миокарда и инсульта, причем уровень динамики этих показателей был ниже аналогичных параметров в группе терапии валсартаном на 19% и 15%, соответственно [21, 22].

В исследовании ALLHAT (Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial) было включено более 33 тыс пациентов с АГ и факторами сердечно-сосудистого риска. Больные были рандомизированы на 3 группы, получавшие, соответственно, терапию амлодипином, хлорталидоном или лизиноприлом. Средний период наблюдения составил 4,9 лет. Результаты исследования продемонстрировали, что риск смерти от осложнений ИБС или развитие нефатального инфаркта миокарда не имел принципиального различия между группами. Но на фоне применения амлодипина риск развития инсульта был меньше, чем на других терапевтических схемах [23].

Важное клиническое значение имеет то обстоятельство, что выраженность антигипертензивного действия амлодипина, как, впрочем, и других АК, не зависит от пола, возраста и расы больных, массы тела и потребления поваренной соли с пищей. Кардиопротективный эффект амлодипина изучался в проспективном рандомизированном открытом исследовании со слепым анализом конечных точек – исследовании ASCOT-BPLA (Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial Blood Pressure Lowering Arm) [24]. Дизайн ASCOT был разработан на основании гипотезы о том, что комбинация амлодипина и ингибитора АПФ не дает нежелательных метаболических эффектов, свойственных БАБ и диуретикам. Соответственно, терапия «амлодипин+ингибитор АПФ» может превосходить терапию «БАБ+диуретик» по кардиопротективной активности. В результате в группе амлодипина частота нефатального ИМ и смерти от ИБС оказалась на 10% ниже, чем в группе атенолола. Ниже также была частота сердечно-сосудистой смерти (на 24%) и частота развития инсульта (на 23%). Более высокую кардио- и церебропротективную эффективность терапии, основанной на использовании амлодипина, по сравнению с терапией, основанной на использовании атенолола, нельзя объяснить различиями в уровнях достигнутого АД, которые были незначительными.

Возникает закономерный вопрос: если нет различий в разнице снижения АД между двумя лечебными стратегиями, каким образом амлодипин снижает риск развития церебро-васкулярных и коронарных событий? Ответ может дать анализ субисследования ASCOT CAFÉ (Conduit Artery Function Evaluation) [25]. Помимо традиционного измерения АД на плечевой артерии (периферическое артериальное давление) для

оценки эффективности терапии и ее влияния на прогноз исследовались следующие критерии: уровень центрального артериального давления (оценивалось по анализу пульсовой волны на лучевой артерии), вариабельность артериального давления. В последнее время показателю центрального артериального давления уделяется все большее внимание, как важному параметру, отражающему степень жесткости артериальной стенки. В ряде работ показано, что жесткость артериальной стенки имеет важное прогностическое значение, этот параметр значительно возрастает при таких патологических состояниях, как АГ, атеросклероз, сахарный диабет, курение и др. Известно, что у молодых пациентов величина центрального артериального давления ниже периферического давления (измеренного на плечевой артерии). С возрастом центральное артериальное давление растет, и этот процесс значительно ускоряется при вышеперечисленных патологических состояниях.

В исследовании ASCOT CAFÉ снижение центрального артериального давления в группе применения амлодипина было в среднем на 4 мм рт.ст. больше, чем в группе атенолола, и эта разница тесно коррелировала со снижением риска цереброваскулярных и коронарных событий. Вариабельность артериального давления была ниже в группе применения амлодипина, что также достоверно влияло на прогноз и указывало на более качественный контроль артериального давления в этой группе.

Кардиопротективный эффект амлодипина особенно проявляется в сочетании с аторвастатином, что было наглядно продемонстрировано в исследовании ASCOT-LLA (Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial-Lipid-Lowering Arm) [26, 27]. Добавление статина к антигипертензивной терапии сопровождалось снижением частоты нефатальных инфарктов миокарда и смертельных исходов ИБС на 36%. Причем в группе терапии амлодипином этот показатель составил 53%, а в группе атенолола – лишь 16%.

Хотелось бы еще раз остановиться на кардиопротективном эффекте амлодипина у пациентов без АГ. Наличие положительного влияния на прогноз комбинации амлодипина и аторвастатина подтверждается результатами исследования CAMELOT (Comparison of Amlodipine vs Enalapril to Limit Occurrences of Thrombosis) у больных ИБС с нормальным уровнем АД [28]. Как известно, в плацебо-контролируемом исследовании CAMELOT сравнивались влияние амлодипина и эналаприла на развитие сердечно-сосудистых осложнений. По сравнению с плацебо достоверное снижение сердечно-сосудистых осложнений наблюдалось при лечении амлодипином (в среднем на 31%) в отличие от группы эналаприла, где подобного эффекта не наблюдалось. Эти различия нельзя объяснить гипотен-

зивным эффектом амлодипина, так как начальные уровни АД были нормальными в обеих группах. Наиболее вероятное объяснение подобных результатов – вазопротективное свойство амлодипина и его способность уменьшать такие проявления атеросклероза, как жесткость сосудистой стенки, и замедлять прогрессирование атеросклероза [29, 30].

Хроническая сердечная недостаточность

В заключение хотелось бы остановиться на вопросе применения АК третьего поколения, в частности, амлодипина, у пациентов с хронической сердечной недостаточностью. Пациенты с АГ имеют чрезвычайно высокий риск развития сердечной недостаточности. Своевременно начатая и эффективная антигипертензивная терапия – лучший способ профилактики этого серьезного осложнения. Когда развивается гипертрофия левого желудочка, мы можем препятствовать прогрессированию сердечной недостаточности с помощью блокаторов системы ренин-ангиотензин-альдостерон и с помощью снижения постнагрузки, достигаемой с помощью АК. Применение современных пролонгированных форм дигидропиридиновых АК является оправданным и безопасным. Согласно данным исследования PRAISE (Prospective Randomized Amlodipine Survival Evaluation) при необходимости (снижение повышенного АД или лечение стенокардии) больным с сердечной недостаточностью может быть дополнительно назначен амлодипин без каких-либо отрицательных последствий [31].

Заключение

Таким образом, к научно доказанным преимуществам АК третьего поколения амлодипина (Норваск®) можно отнести следующее:

- эффективный контроль АГ без каких-либо значимых побочных эффектов;
- улучшение отдаленного прогноза у больных АГ и дополнительными факторами риска (ИБС, сахарный диабет, нарушение мозгового кровообращения);
- улучшение отдаленного прогноза у пациентов с клиническими проявлениями атеросклероза без АГ (за счет положительного воздействия на показатели жесткости сосудистой стенки, вариабельности артериального давления и непосредственного антиатерогенного эффекта);
- возможность безопасного применения у больных с хронической недостаточностью кровообращения.

Назначая своим пациентам амлодипин, лечащий врач должен помнить, что обширная доказательная база о его благоприятных эффектах получена в результате

исследований с оригинальным препаратом (Норваск®, Pfizer), имеющим уникальный химический состав. Ошибочно экстраполировать все полученные данные на дженерические препараты, имеющие другой набор вспомогательных химических компонентов. Возможность их назначения с целью влияния на прогноз может быть рассмотрена после проведения длительных исследований с применением этих препара-

тов. Пока таких данных нет, поэтому в настоящее время амлодипин (Норваск®) остаётся одним из приоритетных препаратов в лечении пациентов с сердечно-сосудистой патологией.

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

Литература

1. Furberg C.D., Psaty B.M., Meyer J.V. Nifedipine. Dose-related increase in mortality in patients with coronary heart disease. *Circulation* 1995; 92: 1326-1331.
2. Psaty B.M., Heckbert S.R., Koepsell T.D. et al. The risk of myocardial infarction associated with antihypertensive drug therapies. *JAMA* 1995; 274: 620-625.
3. Bangalore S., Steg G., Deedwania P. et al. β -Blocker use and clinical outcomes in stable outpatients with and without coronary artery disease. *JAMA* 2012; 308(13): 1340-9.
4. Smith S.C. Jr., Benjamin E.J., Bonow R.O. et al. AHA/ACC Secondary Prevention and Risk Reduction Therapy for Patients with Coronary and other Atherosclerotic Vascular Disease: 2011 update: a guideline from the American Heart Association and American College of Cardiology Foundation. *Circulation* 2011; 124(22): 2458.
5. Hamm C.W., Bassand J.P., Agewall S. et al. ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation: The Task Force for the management of acute coronary syndromes (ACS) in patients presenting without persistent ST-segment elevation of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J* 2011; 32(23): 2999.
6. Chahine R.A., Feldman R.L., Giles T.D. et al. Randomized placebo-controlled trial of amlodipine in vasospastic angina. Amlodipine Study 160 Group. *J Am Coll Cardiol* 1993; 21(6): 1365-70.
7. Watanabe K., Izumi T., Miyakita Y. et al. Efficacy of amlodipine besilate therapy for variant angina: evaluation by 24-hour Holter monitoring. *Cardiovasc Drugs Ther* 1993; 7(6): 923-928.
8. Sidorenko B.A., Preobrazhenskiy D.V. Calcium channel blockers. Moscow: Informatik; 1997. Russian (Сидоренко Б.А., Преображенский Д.В. Антагонисты кальция. М.: Информатик; 1997).
9. Naylor W.G. Amlodipine. Berlin: Springer-Verlag; 1993.
10. Preobrazhenskiy D.V., Sidorenko B.A., Shabaeva E.N. Amlodipine – a calcium channel blocker of the third generation. *Kardiologiya* 1998; (2): 66-73. Russian (Преображенский Д.В., Сидоренко Б.А., Шабеева Е.Н. Амлодипин – антагонист кальция третьего поколения. Кардиология 1998; (2): 66-73).
11. Deanfield J., Detry J., Sellier P. et al. Medical treatment of myocardial ischemia in coronary heart disease: Effect of drug regimen and irregular dosing in CAPE II trial. *JACC* 2002; 40 (5): 917-925.
12. Davis R.F., Habibi H., Klink W.P. et al. Effect of amlodipine, atenolol and their combination on myocardial ischemia during treadmill exercise and ambulatory monitoring. *JACC* 1995; 25: 619-625.
13. Koren MJ., Hunnigake DB; ALLIANCE Investigators. Clinical Outcomes in Managed-Care Patients With Coronary Heart Disease Treated Aggressively in Lipid-Lowering Disease Management Clinics The ALLIANCE Study. *J Am Coll Cardiol* 2004; 44: 1772-1779.
14. LaRosa J.C., Grundy S.M., Waters D.D. et al. Intensive Lipid Lowering with Atorvastatin in Patients with Stable Coronary Disease. *N Engl J Med*. 2005; 352: 1425-35.
15. Cannon C.P., Braunwald E., McCabe C.H., et al., for the Pravastatin or Atorvastatin Evaluation and Infection Therapy – Thrombolysis in Myocardial Infarction 22 Investigators. Intensive versus Moderate Lipid Lowering with Statins after Acute Coronary Syndromes. *N Eng J Med* 2004; 350: 1495-1504.
16. Mancini G. B. J., Miller M. E., Evans G. W. et al. Post hoc analysis of coronary findings from the Prospective Randomized Evaluation of the Vascular Effects of the Norvasc Trial (PREVENT). *Am J Cardiol* 2002; 89 (12): 1414-1416.
17. Jorgensen B., Thaulow E. Effects of amlodipine on ischemia after percutaneous transluminal coronary angioplasty: Secondary results of the Coronary Angioplasty Amlodipine Restenosis (CAPARES) study. *Am Heart J* 2003; 145: 1030-1035.
18. Toyo-Oka T., Naylor W.G. Third generation calcium entry blockers. *Blood Pressure* 1996; 5: 206-208.
19. Epstein M. Role of a third generation calcium antagonists in the management of hypertension. - *Drugs*, 1999; 57 (suppl. 1): 1-10.
20. Neaton J.D., Grimm R.H., Prineas R.J. et al. Treatment of Mild Hypertension Study: final results - *JAMA*, 1993; 270: 713-724.
21. Williams B. VALUE and supremacy of blood pressure control for cardiovascular protection *Journal of Hypertension* 2004; 22: 1435-1437.
22. Julius S., Kjeldsen S. E., Weber Michael, et al. Outcomes in hypertensive patients at high cardiovascular risk treated with regimens based on valsartan or amlodipine: the VALUE randomised trial THE LANCET, 2004; 363: 2022-2031.
23. ALLHAT Officers and Coordinators for the ALLHAT Collaborative Research Group. The Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial: major outcomes in high-risk hypertensive patients randomized to angiotensin-converting enzyme inhibitor or calcium channel blocker vs diuretic: the Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial (ALLHAT). *JAMA*. 2002; 288: 2981-2997.
24. Dahlof B., Sever P. S., Poulter N. R. et al. Prevention of cardiovascular events with an Antihypertensive regimen of amlodipine adding perindopril as required versus atenolol adding bendroflumazide as required, in Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial Blood Pressure Lowering Arm (ASCOT-BPLA): a multicentre randomized controlled trial. - *Lancet*, 2005; 366: 895-906.
25. Collier D., Hughes A.D., Thurston H. et al. Differential Impact of Blood Pressure-Lowering Drugs on Central Aortic Pressure and Clinical Outcomes. Principal Results of the Conduit Artery Function Evaluation (CAFE) Study. *Circulation* 2006; 113: 1-13.
26. Sever P. S., Dahlof B., Poulter N. R. et al. Prevention of coronary and stroke events with atorvastatin in hypertensive patients who have average or lower-than-average cholesterol concentrations, in Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial-Lipid-Lowering Arm (ASCOT-LLA): multicentre randomised controlled trial. *Lancet* 2003; 361: 1149-1158.
27. Sever P. S., Dahlof B., Poulter N. R. et al. Potential synergy between lipid-lowering and blood-pressure-lowering in the Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial. *Eur Heart J* 2006; 27: 2982-2988.
28. Nissen S., Tuzcu E., Libby P. et al. Effects of antihypertensive drugs on cardiovascular events in patients with coronary heart disease and normal blood pressure. Randomized controlled CAMELOT study. *JAMA* 2004; 292 (18): 2217-2226.
29. Phillips J.E., Mason R.P. Inhibition of oxidized LDL aggregation with the calcium channel blocker amlodipine: role of electrostatic interactions. *Atherosclerosis* 168 (2003) 239-244.
30. Mason R.P., Marche P., Hintze T.H. Novel vascular biology of third-generation L-type calcium channel antagonists: ancillary actions of amlodipine. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2003; 23: 2155-63.
31. Packer M., O'Connor M., Ghali J.K., et al. Effect of amlodipine on morbidity and mortality in severe chronic heart failure. Prospective Randomized Amlodipine Survival Evaluation Study Group. *N Engl J Med* 1996; 335: 1107-1114.

Поступила: 26.03.2013

Принята в печать: 28.03.2013

ВАРЕНИКЛИН У БОЛЬНЫХ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТЫМИ ЗАБОЛЕВАНИЯМИ – ДРУГ ИЛИ ВРАГ?

Ю.В. Лукина^{1*}, С.Ю. Марцевич^{1,2}

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

² Первый Московский Государственный Медицинский Университет им. Сеченова.
101991, Москва, ул. Трубецкая, 8/2

Обсуждают проблему применения варениклина у больных сердечно-сосудистыми заболеваниями. Результаты крупных клинических исследований с варениклином, данные их мета-анализов, доказали высокую эффективность препарата при лечении никотиновой зависимости у взрослых и малое число нежелательных явлений. В связи с высокой эффективностью варениклина и пользой отказа от курения, превышающей многие возможные риски лекарственной терапии, препарат остается главным средством при медикаментозном лечении никотиновой зависимости. Однако таким больным необходим тщательный мониторинг побочных эффектов препарата.

Ключевые слова: варениклин, сердечно-сосудистые осложнения, табачная зависимость, курение, безопасность лекарственных препаратов.

Рациональная фармакотерапия в кардиологии 2013;9(4):455–458

Varenicline in patients with cardiovascular diseases – friend or enemy?

Yu.V. Lukina^{1*}, S.Yu. Martsevich^{1,2}

¹State Research Center for Preventive Medicine. Petroverigsky per. 10, Moscow, 109990 Russia

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

The problem of varenicline use in patients with cardiovascular diseases is discussed. Results of large clinical trials and meta-analyses with varenicline have proven its high efficacy for treatment of nicotine addiction in adults and a small number of side events. Varenicline is the main agent for pharmacotherapy of nicotine addiction due to its high efficacy and advantages of smoking cessation. However careful monitoring of its side effects is needed in these patients.

Key words: varenicline, cardiovascular complications, tobacco dependence, smoking, drug safety.

Ration Pharmacother Cardiol 2013;9(4):455–458

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

Введение

Курение табака является основной предотвратимой причиной смерти: от болезней, вызванных курением, ежегодно умирает около 5 миллионов человек, к 2030 г. количество смертей, обусловленных табачной эпидемией, по прогнозам экспертов достигнет 8 миллионов ежегодно, а к 2100 г. от болезней, вызванных курением, погибнет до 100 миллионов жителей нашей планеты [1,2]. Согласно рекомендациям ВОЗ по отказу от курения каждый медицинский работник несет ответственность за проведение мероприятий по борьбе с табакокурением, причем выполнение этих мероприятий следует рассматривать как врачебные назначения при лечении пациентов с различными хроническими заболеваниями, в развитии которых важную роль играет курение табака [3].

ВОЗ был предложен комплекс мер по борьбе с табачной эпидемией – MPOWER, включающий в себя следующие позиции: контролирование потребления табака (Monitor), защита людей от табачного дыма (Protect), оказание помощи с целью прекращения употребления табака (Offer), предупреждение об опасности, связанной с курением табака (Warn), стимулирование запретов на

спонсорство, поощрение продажи и рекламу табачных изделий (Enforce), повышение налогов на табачные изделия (Raise). Согласно данным ВОЗ существует два способа помощи в отказе от курения: 1) консультирование, осуществляемое врачами и другими работниками здравоохранения в рамках обычного медико-санитарного обслуживания или местных программ по оказанию помощи бросающим курить и 2) обеспечение доступного фармакологического лечения [4].

Табачная зависимость по классу V МКБ-10, адаптированной для использования в РФ, включена в раздел [F10-F19] – «Психические расстройства и расстройства поведения, связанные (вызванные) употреблением психоактивных веществ», рубрики (F1x.2) – «Синдром зависимости», (F17.3x) – «Синдром отмены табака» и (F17.0x) – «Острая интоксикация, вызванная употреблением табака (острая никотиновая интоксикация)» [5]. Лечение никотиновой, как и другой зависимости, является проблемой сложной и многокомпонентной.

При наличии выраженной никотиновой зависимости, определяемой тестом Фагерстрема [6], пациенту для отказа от курения, скорее всего, потребуется назначение лекарственной терапии.

С целью отказа от курения и предотвращения симптомов абстиненции применяют следующую медикаментозную терапию: никотинзаместительные препараты, антидепрессанты бупропион и нортриптилин, агонисты никотиновых рецепторов варениклин и ци-

Сведения об авторах:

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

Марцевич Сергей Юрьевич – д.м.н., профессор, руководитель того же отдела; профессор кафедры доказательной медицины Первого МГМУ им. И.М. Сеченова

тизин. К препаратам, зарегистрированным в РФ, имеющим наибольшую доказательную базу в эффективном и безопасном лечении табачной зависимости у курящих, относятся никотинзамещающая терапия и варениклин.

Варениклин – самый эффективный препарат при лечении никотиновой зависимости

Варениклин (Чампикс, Pfizer, США) на сегодняшний день является самым эффективным препаратом для предупреждения никотиновой абстиненции. Молекула варениклина была получена путем сложных химических преобразований из цитизина – растительного алкалоида, обладающего никотиноподобным эффектом. Варениклин повышает вероятность успешного отказа от курения в 2,5 раза. С 2006 г. препарат выпускается в США и в Европе, в России варениклин выведен на рынок в 2008 г [7,8].

Механизм действия варениклина связан с воздействием на Н (никотиновые) холинорецепторы (НХР). Варениклин имеет большое сродство к НХР, активирует их (агонист), и при конкурентном воздействии блокирует доступ никотина к этим рецепторам (антагонист). Связывание варениклина с НХР сопровождается выбросом дофамина, который на 40-60% меньше, чем при воздействии никотина, однако достаточен для профилактики симптомов отмены. Антагонистическое действие варениклина приводит к невозможности получения удовольствия от курения [9-11].

Высокая эффективность варениклина в сравнении с другими антитабачными средствами была подтверждена результатами целого ряда исследований [12-14]. В многоцентровом рандомизированном открытом сравнительном исследовании изучалась эффективность варениклина (в дозе 1 мг, принимаемом дважды в/д на протяжении 12 нед) с никотинсодержащим пластырем (используемым в снижающейся дозе от 21 мг/сут до 7 мг/сут в течение 10 нед). Результаты исследования выявили большую эффективность варениклина в предупреждении синдрома отмены $p < 0,001$ и в более успешном отказе от курения по сравнению с никотинзаместительной терапией ($p = 0,056$) [12].

До появления варениклина самым эффективным препаратом для лечения никотиновой зависимости считался бупропион МВ – препарат, обладающий антидепрессантным эффектом, не зарегистрированный в России. В рандомизированных сравнительных исследованиях D.Gonzales и соавт., а также D.Jorenby и соавт. изучалась эффективность варениклина, бупропиона и плацебо при отказе от курения [13,14]. Как через 12, так через 24 и 52 нед наблюдения варениклин превосходил по эффективности препараты сравнения [13,14].

Варениклин – угроза для больных сердечно-сосудистыми заболеваниями?

Казалось бы, непоколебимые позиции варениклина как не только самого эффективного, но и безопасного препарата для отказа от курения, несколько пошатнулись, когда в 2011 г. Управление по контролю пищевых продуктов и лекарственных средств США – FDA (The U.S. Food and Drug Administration) в новом сообщении по безопасности препарата опубликовало результаты рандомизированного двойного слепого плацебо контролируемого клинического исследования эффективности и безопасности варениклина, в котором приняли участие 700 курящих пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями (ССЗ). При несомненном преимуществе варениклина над плацебо в отношении длительного и стойкого отказа от курения на срок не менее 1 года, препарат оказался скомпрометированным по незначительному, но явному увеличению сердечно-сосудистых событий [15]. К такому же выводу пришли Singh S. и соавт., которые по результатам мета-анализа, выполненного в том же 2011 г. и ряда клинических исследований с варениклином обнаружили возможное повышение риска сердечно-сосудистых событий при использовании этого препарата для отказа от курения. Данный мета-анализ имел ряд существенных ограничений в связи с недостаточной мощностью включенных в него исследований, их различной продолжительностью и применением различных доз варениклина. Среди возможных патогенетических механизмов повышения риска нежелательных сердечно-сосудистых событий авторы называют сосудосуживающий эффект варениклина, являющегося агонистом НХР, и повышение АД на фоне приема препарата [16].

Hays J.T. в комментарии к мета-анализу Singh S. и соавт. подчеркнул, что выводы авторов должны быть очень сдержанными, т.к. абсолютная разница между частотой серьезных сердечно-сосудистых нежелательных явлений (ССНЯ) составило лишь 0,24%, а различие между группами варениклина и плацебо не достигло статистически значимой разницы [17]. Кроме того, автор отмечает, что в большинстве исследований, включенных в мета-анализ Singh S. и соавт., количество пациентов, потерянных на этапе отслеживания ССНЯ было значительно больше в группе плацебо, чем в группе варениклина, а исследование, в котором оценивались ССНЯ, было лишь одно, к тому же не выявившее статистически значимого отличия между варениклином и плацебо [18]. Разница в частоте ССНЯ в группе варениклина, по сравнению с плацебо – менее 1% – была подтверждена результатами 13 рандомизированных клинических исследований с участием более 8200 пациентов. Поэтому Hays J.T. делает заключение, что врачи должны продолжать использовать варениклин с соответствующими предосторожностями, чтобы снизить

риск развития нежелательных явлений и максимально извлекать выгоду от прекращения курения [17].

В комитете Европейского управления по контролю лекарственных препаратов (ЕМЕА) посчитали, что сделать окончательные выводы по результатам мета-анализа Singh S. и соавт. не представляется возможным, и требуется дальнейшее отслеживание информации по безопасности варениклина. Однако на сегодняшний день польза от применения препарата и отказа от курения существенно превышает риск незначительного повышения сердечно-сосудистых событий при лечении варениклином [19].

Так друг или враг?

Для получения более полной информации о возможных рисках нежелательных явлений со стороны сердечно-сосудистой системы при применении варениклина FDA поручило компании-производителю препарата выполнить крупный мета-анализ клинических исследований с варениклином. В декабре 2012 г. результаты этого анализа были опубликованы на сайте FDA. В мета-анализ были включены данные 15 рандомизированных клинических исследований варениклина, в которых приняли участие 7002 пациента: 4190 из них принимали варениклин, а 2812 – плацебо. Сердечно-сосудистая безопасность варениклина оценивалась по числу и времени возникновения так называемых крупных ССНЯ, к которым относили сердечно-сосудистую смерть, нефатальные инфаркты миокарда и мозговые инсульты. Процент зарегистрированных крупных сердечно-сосудистых событий был чрезвычайно мал – 0,31 % и 0,21 % в группах варениклина и плацебо соответственно (относительный риск (ОР) 1,95; 95 % доверительный интервал (ДИ) 0,79 - 4,82). Следует подчеркнуть, что в результате небольшого числа зарегистрированных сердечно-сосудистых событий различия между группами варениклина и плацебо были статистически не значимы. Необходимо так же отметить, что общая и сердечно-сосудистая смертность были ниже в группе варениклина - 0,14 % и 0,05 % против 0,25 % и 0,07 % - в группе плацебо, однако эти события были очень редки, и различия между основной и контрольной группами также не достигли статистической значимости [20].

Тем не менее, после публикации сообщения FDA о небезопасности варениклина в отношении ССНЯ, ни в одном клиническом исследовании и мета-анализе не было доказано статистически значимое влияние варениклина на риск развития ССНЯ.

В крупном когортном исследовании Svanström H. и соавт., проведенном в Дании с 2007 по 2010 гг., приняли участие 35852 пациента, половина из которых принимала варениклин, а другая половина – бупропион.

Было показано, что варениклин в сравнении с бупропионом повышает успешность попытки отказа от курения, не увеличивая число сердечно-сосудистых осложнений и смертей даже у пациентов с хроническими ССЗ [21].

Prochaska J.J. и Hilton J.F. выполнили систематический обзор по оценке ССНЯ при лечении варениклином. В данный обзор были включены результаты всех опубликованных к 2012 г. исследований по варениклину: 22 двойных слепых плацебо контролируемых исследования, в 2 из которых участвовали больные с клиническими проявлениями (обострение) ССЗ и в 11 – пациенты с ССЗ в анамнезе (вне обострения). Были проанализированы данные 9232 больных, 5431 из которых принимали варениклин, а 3801 – плацебо. Авторы подчеркивают основные отличия их работы от мета-анализа Singh S. и соавт.: одинаковые периоды наблюдения пациентов из групп варениклина и плацебо (в мета-анализ Singh S. и соавт. были включены исследования, в которых пациенты, принимавшие варениклин, наблюдались дольше, что закономерно привело к регистрации большего числа нежелательных явлений, связанных, скорее всего, с течением болезни, а не с действием препарата) и различные методы статистического анализа. Ни один из используемых статистических методов не выявил значимого увеличения ССНЯ в группе варениклина: 95 % ДИ различия рисков не выявил повышения частоты ССНЯ более 0,63 % для больных группы варениклина [22].

Заключение

Варениклин на сегодняшний день остается самым эффективным препаратом для лечения никотиновой зависимости и надежного длительного отказа от курения, которое, в свою очередь, остается одним из главных факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний. Польза в отказе от курения многократно превышает все возможные риски, связанные с лекарственной терапией, помогающей побороть никотиновую зависимость. Следовательно, варениклин остается важным оружием в арсенале борьбы с табакокурением, в том числе и у пациентов с сердечно-сосудистой патологией, однако таким больным необходим тщательный мониторинг побочных эффектов препарата.

Конфликт интересов: Марцевич С.Ю. является лектором и проводит исследовательскую работу для компаний Bayer, Boehringer Ingelheim, Доктор Рэддис, Pfizer, Промед ЦС Прага, Эгис, MSD, Genzyme, Servier, Novartis. Лукина Ю.В. проводит исследовательскую работу для компаний MSD, Genzyme, Servier, Novartis.

Литература

1. World Health Organization Tobacco Free Initiative. The tobacco industry's war on public health: tobacco kills – don't be duped. Available at: <http://www.who.int/tobacco>. Date of access: 30.07.2013.
2. Tobacco Could Kill One Billion By 2100, WHO Report Warns Science Daily. Available at: <http://www.sciencedaily.com/releases/2008/02/080210092031.htm>. Date of access: 30.07.2013.
3. WHO Framework Convention on Tobacco Control. Available at: http://www.who.int/fctc/text_download/ru/index.html. Date of access: 30.07.2013.
4. MPOWER: a policy package to reverse the tobacco epidemic. World Health Organization, 2008. Available at: <http://www.who.int/tobacco/mpower/en/index.html>. Date of access: 30.07.2013.
5. International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems 10th Revision. Available at: <http://apps.who.int/classifications/icd10/browse/2010/en>. Date of access: 30.07.2013.
6. Fagerstrom Test for Nicotine Dependence. Available at: http://ndri.curtin.edu.au/btftp/documents/Fagerstrom_test.pdf. Date of access: 30.07.2013.
7. U.S. Food and Drug Administration. FDA Approves Novel Medication for Smoking Cessation. Press release. 11 May 2006. Available at <http://www.fda.gov/NewsEvents/Newsroom/PressAnnouncements/2006/ucm108651.htm>. Date of access: 30.07.2013.
8. The state register of medical products. Available at: <http://grls.rosminzdrav.ru/grls.aspx?s=варениклин>. Date of access: 30.07.2013. Государственный реестр лекарственных средств. Доступно на: <http://grls.rosminzdrav.ru/grls.aspx?s=варениклин>. Дата доступа: 30.07.2013.
9. Mihalak K., Carroll F., Luetje C. Varenicline is a partial agonist at $\alpha 4\beta 2$ and a full agonist at $\alpha 7$ neuronal nicotinic receptors. *Mol Pharmacol* 2006; 70: 801-805.
10. Foulds J. The neurobiological basis for partial agonist treatment of nicotine dependence: Varenicline. *Int J Clin Pract* 2006; 60: 571-576
11. Fant RV, Buchhalter AR, Buchman AC, Henningfield JE. Pharmacotherapy for tobacco dependence. *Handb Exp Pharmacol* 2009;(192):487-510
12. Aubin H., Bobak A., Britton J.R. et al. Varenicline versus transdermal nicotine patch for smoking cessation: results from a randomised, open-label trial. *Thorax* 2008; (1): 1-8
13. Gonzales D., Rennard S., Nides M. et al. Varenicline, an $\alpha 4\beta 2$ nicotinic acetylcholine receptor partial agonist, vs sustained-release bupropion and placebo for smoking cessation. *JAMA* 2006; 296 (1): 47-55.
14. Jorenby D., Hays J., Rigotti N. Efficacy of Varenicline, an $\alpha 4\beta 2$ nicotinic acetylcholine receptor partial agonist, vs placebo or sustained-release bupropion for smoking cessation. *JAMA* 2006; 296 (1): 56-63
15. FDA Drug Safety Communication: Chantix (varenicline) may increase the risk of certain cardiovascular adverse events in patients with cardiovascular disease. Available on: <http://www.fda.gov/Drugs/Drugsafety/ucm259161.htm>. Date of access: 30.07.2013.
16. Singh S, Loke YK, Spangler JG, Furberg CD. Risk of serious adverse cardiovascular events associated with varenicline: a systematic review and meta-analysis. *CMAJ* 2011;183:1359-66
17. Hays JT. Varenicline for smoking cessation: is it a heartbreaker? *CMAJ* 2011;183:1346-7
18. Rigotti NA, Pipe AL, Benowitz NL, et al. Efficacy and safety of varenicline for smoking cessation in patients with cardiovascular disease: a randomized trial. *Circulation* 2010;121:221-9.
19. European Medicines Agency confirms positive benefit-risk balance for Champix. Available on: www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/news_and_events/news/2011/07/news_detail_001314.jsp&murl=menus/news_and_events/news_and_events.jsp&mid=WC0b01ac058004d5c1&jsenabled=true. Date of access: 30.07.2013.
20. FDA Drug Safety Communication: Safety review update of Chantix (varenicline) and risk of cardiovascular adverse events. Available on: <http://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/ucm330367.htm>. Date of access: 30.07.2013.
21. Svanström H, Pasternak B, Hviid A. Use of varenicline for smoking cessation and risk of serious cardiovascular events: nationwide cohort study. *BMJ* 2012;345:e7176
22. Prochaska JJ, Hilton JF. Risk of cardiovascular serious adverse events associated with varenicline use for tobacco cessation: systematic review and meta-analysis. *BMJ* 2012; 344:e2856.

Поступила: 24.07.2013

Принята в печать: 31.07.2013

III МЕЖДУНАРОДНЫЙ ФОРУМ КАРДИОЛОГОВ И ТЕРАПЕВТОВ

18-20 марта 2014 г, Москва

ИНФОРМАЦИОННОЕ ПИСЬМО

Уважаемые коллеги!

Приглашаем Вас принять участие в III Международном форуме кардиологов и терапевтов, который состоится 18-20 марта 2014 г. в г. Москва, в новом здании Президиума Российской академии наук по адресу: Ленинский проспект, 32А; проезд: ст. метро «Ленинский проспект».

Тематика Форума

- Совершенствование организации помощи кардиологическим и терапевтическим больным
- Неотложная и скорая помощь при сердечно-сосудистых и других соматических заболеваниях
- Новые медицинские технологии в диагностике, лечении и реабилитации кардиологических больных
- Факторы риска сердечно-сосудистых заболеваний
- Интервенционная кардиология и хирургические методы лечения сердечно-сосудистых заболеваний
- Коморбидные заболевания (состояния) в практике врача-терапевта: особенности диагностики, лечения, профилактики
- Надвигающиеся эпидемии: ожирение, сахарный диабет и другие эндокринные заболевания
- Хронические легочные заболевания в терапевтической практике
- Заболевания почек
- Желудочно-кишечные патологии
- Психосоматические и неврологические расстройства в практике терапевта
- Системные заболевания соединительной ткани
- Семейная медицина
- Сестринское дело в клинике внутренних болезней

Научная программа Форума включает лекции, пленарные заседания, научные симпозиумы, секционные заседания, стендовые доклады и школы для практикующих врачей с участием российских и международных экспертов.

Полная научная программа размещается на официальном сайте Форума за 1,5-2 месяца до начала мероприятия.

Информация о Международном форуме кардиологов и терапевтов размещена на официальном сайте Форума www.cardioprogress.ru, а также на сайтах партнеров: www.rosradio.ru, www.rpcardio.ru, www.internist.ru, www.esculap-med.ru.

Тезисы

Стоимость опубликования одних тезисов (одна работа) – 400 руб. (сумма не включает стоимость сборника тезисов). Все суммы включают НДС.

От оплаты за публикацию тезисов освобождаются председатели всех научных симпозиумов

ВНИМАНИЕ! Почтовые денежные переводы в качестве оплаты НЕ ПРИНИМАЮТСЯ!

Реквизиты для перечисления средств для публикации тезисов:

Фонд содействия развитию кардиологии «Кардиопрогресс». 127106, Москва, Гостиничный проезд, 6, 2, оф. 213
ИНН/КПП 7715491092/771501001
ОГРН 1127799005179
Банковские реквизиты:
р/с № 40703810938120000359
в ОАО «Сбербанк России» г. Москва
БИК 044525225
к/с 30101810400000000225

Не забудьте указать в квитанции назначение платежа. Например: взнос за публикацию тезисов Иванова И.И. в материалах Московского международного Форума кардиологов 2014.

ВНИМАНИЕ! Тезисы должны быть получены Оргкомитетом до 10 февраля 2014 г. Убедительная просьба подавать тезисы заблаговременно
Тезисы, полученные позднее указанной даты, рассматриваться не будут

Правила оформления тезисов

1. Объем тезисов – 1 страница (А4), поля сверху, снизу, справа и слева – 3 см. Шрифт Times New Roman, 12 пт., через 1 интервал. Не допускается размещение в тексте таблиц и рисунков. Тезисы будут печататься без повторного набора и не будут подвергнуты редакторской правке.

2. В заглавии должны быть указаны: название (заглавными буквами), с новой строки – фамилии и инициалы авторов, с новой строки – учреждение, город, страна.

3. В содержании тезисов должны быть отражены: цель, методы исследования, полученные результаты, выводы. В тексте тезисов не следует приводить таблицы, рисунки и ссылки на источники литературы. В названии тезисов не допускаются сокращения.

Последовательность действий для направления тезисов:

1) Сохранить файл с тезисами как

ИвановИИМосква1

Имя файла, под которым будет сохранена работа, оформляется по следующему правилу: фамилия и инициалы первого автора, название населенного пункта, порядковый номер работы. Например: **ИвановИИМосква1** для одной (первой) работы и **ИвановИИМосква2** для второй работы. Имя файла задается русскими буквами без пробелов.

2) Создать файл с контактной информацией **КонтактИвановИИМосква1**, где необходимо указать: название тезисов, автор, учреждение, город, страна, ФИО одного из авторов для переписки, его адрес, телефон/факс, e-mail.

3) Тезисы направить в **электронном виде** в формате Word на tesisi.cardio@gmail.com. В теме письма указать **ТезисыИвановИИМосква1**. Письмо должно содержать:

- файл с тезисами (в одном файле должны содержаться одни тезисы)
- файл с информацией о контактном лице.

Тезисы, оформленные с нарушением требований, а также присланные по факсу рассматриваться не будут.

Пример оформления тезисов:

ИНФАРКТ МИОКАРДА ПРИ ИНФЕКЦИОННОМ

ЭНДОКАРДИТЕ (точку не ставить)

Иванов И.И., Сидоров С.С.

Областная клиническая больница, Рязань (точку не ставить)

Выставка

Для производителей лекарственных препаратов и медицинского оборудования будут организованы:

- Сателлитные симпозиумы
- Выставка лекарственных препаратов, современного медицинского оборудования, специализированных изданий, изделий медицинского назначения.

E-mail для заявки на участие в научной программе: programma.cardio@gmail.com

E-mail для заявки на участие в выставке: vistavka.cardio@gmail.com

Финансово-административные вопросы по проведению Международного форума кардиологов и терапевтов осуществляет Фонд содействия развитию кардиологии «Кардиопрогресс».

127106, Москва, Гостиничный проезд, 6, 2, офис 213,

ИНН/КПП 7715491092/771501001.

ОГРН 1127799005179.

Банковские реквизиты

р/с 40703810938120000359

в ОАО «Сбербанк России» г. Москва,

БИК 044525225

к/с 30101810400000000225.

Ответственный – вице президент Фонда Мамедов Мехман Ниязи оглы, действующий на основании доверенности от 10.04.2012 г.

mmamedov@mail.ru

телефон 8 926 228 3309

Проживание

Проживание иногородних участников планируется в ближайших к месту проведения Форума гостиницах «Спутник», «Салют» и др. Официальным туроператором (бронирование гостиниц, организация трансфера и культурная программа) является Московский Деловой Центр. По вопросам бронирования гостиницы, трансфера и культурной программы обращаться к Семериковой Татьяне и Лисс Елене: тел/факс: +7(495) 669-76-95, forum.mdc@gmail.com.

Бронирование номеров будет осуществляться только для тех участников Форума, которые оплатили стоимость брони.

Регистрация

Регистрационные взносы для участия делегатов в работе Международного форума кардиологов и терапевтов не требуются.

РЕГИСТРАЦИОННАЯ ФОРМА
III Международный форум кардиологов и терапевтов
Москва, 18-20 марта 2014 г.

Пожалуйста, заполняйте форму печатными буквами

Фамилия _____ Имя _____ Отчество _____

Должность _____ Ученая степень _____ Ученое звание _____

Место работы _____

Полный адрес места работы, включая почтовый индекс _____

Домашний адрес с индексом _____

Телефон: служебный с кодом города _____ домашний с кодом города _____

Факс с кодом города _____ Email _____

Поставьте отметку ☒ в соответствующих квадратах:

Нуждается ли Вы в гостинице: ☐ да ☐ нет

Тип номера: ☐ одноместный ☐ одно место в двухместном номере

Дата приезда _____ Дата отъезда _____

Регистрационную форму необходимо выслать в Оргкомитет

до 3 марта 2014 г. по электронному адресу:

registraciya.cardio@gmail.com

III НАУЧНО-ОБРАЗОВАТЕЛЬНАЯ КОНФЕРЕНЦИЯ КАРДИОЛОГОВ И ТЕРАПЕВТОВ КАВКАЗА

29-30 октября 2013 г

ИНФОРМАЦИОННОЕ ПИСЬМО

Уважаемые коллеги!

Приглашаем Вас принять участие в III Научно-образовательной конференции кардиологов и терапевтов Кавказа, которая состоится 29-30 октября 2013 г. в г. Владикавказ.

Тематика конференции

- Совершенствование организации помощи терапевтическим и кардиологическим больным
- Неотложная и скорая помощь при сердечно-сосудистых и других соматических заболеваниях
- Новые медицинские технологии в диагностике, лечении, профилактике и реабилитации кардиологических больных
- Интервенционная кардиология и хирургические методы лечения сердечно-сосудистых заболеваний
- Коморбидные заболевания (состояния) в практике врача терапевта: особенности диагностики, лечения, профилактики
- Надвигающиеся эпидемии: ожирение, сахарный диабет и другие эндокринные заболевания
- Хронические легочные заболевания в терапевтической практике
- Заболевания почек
- Желудочно-кишечные патологии
- Психосоматические и неврологические расстройства в практике терапевта
- Системные заболевания соединительной ткани
- Семейная медицина
- Сестринское дело в клинике внутренних болезней

Научная программа конгресса включает лекции, пленарные заседания, научные симпозиумы, секционные заседания, стендовые доклады, конкурс молодых ученых, школы для практикующих врачей.

Полная научная программа будет размещена на сайте www.cardioprogress.ru за 15 дней до начала конференции.

Информация о III Научно-образовательной конференции кардиологов и терапевтов Кавказа размещена на официальном сайте конференции www.cardioprogress.ru, а также на сайтах партнеров: www.rosradio.ru, www.rpcardio.ru, www.internist.ru, www.esculap-med.ru.

Тезисы

В рамках конференции планируется издание сборника тезисов. Материалы конференции будут опубликованы в журнале, рекомендованном ВАК РФ (Кардиоваскулярная терапия и профилактика).

Доводим до сведения авторов, что присланные тезисы также будут включены в научные материалы Международного форума кардиологов и терапевтов, который состоится 18-20 марта 2014 г. в Москве.

Стоимость опубликования одних тезисов (одна работа) – 400 руб. (сумма не включает стоимость сборника тезисов). Все суммы включают НДС.

От оплаты за публикацию тезисов освобождаются председатели всех научных симпозиумов

ВНИМАНИЕ! Почтовые денежные переводы в качестве оплаты НЕ ПРИНИМАЮТСЯ!

Реквизиты для перечисления средств для публикации тезисов:

Фонд содействия развитию кардиологии «Кардиопрогресс». 127106, Москва, Гостиничный проезд, 6, 2, оф. 213
ИНН/КПП 7715491092/771501001
ОГРН 1127799005179
Банковские реквизиты:
р/с № 40703810938120000359
в ОАО «Сбербанк России» г. Москва
БИК 044525225
к/с 30101810400000000225

Просьба указывать в квитанции назначение платежа. Например: взнос за публикацию тезисов Иванова И.И. в материалах III Научно-образовательной конференции кардиологов и терапевтов Кавказа.

ВНИМАНИЕ! Тезисы должны быть получены Оргкомитетом до 15 октября 2013 г. Убедительная просьба подавать тезисы заблаговременно. Тезисы, полученные позднее указанной даты, рассматриваться не будут

Правила оформления тезисов

1. Объем тезисов – 1 страница (А4), поля сверху, снизу, справа и слева – 3 см. Шрифт Times New Roman, 12 пт., через 1 интервал. Не допускается размещение в тексте таблиц и рисунков. Тезисы будут печататься без повторного набора и не будут подвергнуты редакторской правке.

2. В заглавии должны быть указаны: название (заглавными буквами), с новой строки – фамилии и инициалы авторов, с новой строки – учреждение, город, страна.

3. В содержании тезисов должны быть отражены: цель, методы исследования, полученные результаты, выводы. В тексте тезисов не следует приводить таблицы, рисунки и ссылки на источники литературы. В названии тезисов не допускаются сокращения.

Последовательность действий для направления тезисов:

1) Сохранить файл с тезисами как

ИвановИИМосква1

Имя файла, под которым будет сохранена работа, оформляется по следующему правилу: фамилия и инициалы первого автора, название населенного пункта, порядковый номер работы. Например: **ИвановИИМосква1** для одной (первой) работы и **ИвановИИМосква2** для второй работы. Имя файла задается русскими буквами без пробелов.

2) Создать файл с контактной информацией **КонтактИвановИИМосква1**, где необходимо указать: название тезисов, автор, учреждение, город, страна, ФИО одного из авторов для переписки, его адрес, телефон/факс, e-mail.

3) Тезисы направить в **электронном виде** в формате Word на tesis.cardio@gmail.com. В теме письма указать **ТезисыИвановИИМосква1**. Письмо должно содержать:

- файл с тезисами (в одном файле должны содержаться одни тезисы)
- файл с информацией о контактном лице.

Тезисы, оформленные с нарушением требований, а также присланные по факсу рассматриваться не будут.

Пример оформления тезисов:

ИНФАРКТ МИОКАРДА ПРИ ИНФЕКЦИОННОМ ЭНДОКАРДИТЕ (точку не ставить)

Иванов И.И., Сидоров С.С.

Областная клиническая больница, Рязань (точку не ставить)

Наиболее интересные научные работы и тезисы будут отобраны для представления в виде устных и стендовых докладов.

По вопросам, связанным с приемом тезисов и участием в научной программе, можете обратиться к Балановой Юлии Андреевне. Тел. 8 926 1267691, E-mail: jevbalan@yandex.ru

Выставка

Для производителей лекарственных препаратов и медицинского оборудования будут организованы:

- Сателлитные симпозиумы
- Выставка лекарственных препаратов, современного медицинского оборудования, специализированных изданий, изделий медицинского назначения.

E-mail для заявки на участие в научной программе: programma.cardio@gmail.com

E-mail для заявки на участие в выставке: vistavka.cardio@gmail.com

Финансово-административные вопросы по проведению Международного форума кардиологов и терапевтов осуществляет Фонд содействия развитию кардиологии «Кардиопрогресс».

127106, Москва, Гостиничный проезд, 6, 2, офис 213,

ИНН/КПП 7715491092/771501001.

ОГРН 1127799005179.

Банковские реквизиты

р/с 40703810938120000359

в ОАО «Сбербанк России» г. Москва,

БИК 044525225

к/с 30101810400000000225.

Ответственный – вице президент Фонда Мамедов Мехман Ниязи оглы, действующий на основании доверенности от 10.04.2012 г.

mmamedov@mail.ru

телефон 8 926 228 3309

Регистрация

Регистрационные взносы для участия делегатов в работе в III Научно-образовательной конференции кардиологов и терапевтов Кавказа не требуются. Все зарегистрированные делегаты бесплатно получают портфель участника, включая именной бейдж, сертификат и сборник научных материалов конференции.

Для предварительной регистрации необходимо выслать в адрес оргкомитета заполненную регистрационную форму по электронной почте: registraciya.cardio@gmail.com

Проживание

Проживание иногородних участников планируется в ближайших к месту проведения конференции гостиницах. По вопросам бронирования гостиницы обращаться к Абаевой Анжеле Юрьевне 8 988 8752775, 8 (8672) 537728, sogma@yandex.ru

Адреса Оргкомитета:

1. 101990, г. Москва, Петроверигский пер., 10, каб. 261
(ФГУ «ГНИЦ ПМ Росмедтехнологий»)
Мамедов Мехман Ниязиевич
Тел. 8 926 228 3309, 8 (499) 5536903
E-mail: mmamedov@mail.ru

2. 362019 г. Владикавказ, ул.Пушкинская, 40
Тел. 8 (8672)53-03-97
E-mail: sogma.rso@gmail.com
Тогузова Залина Асланбековна
Тел. 8 928 9346927, 8 989 7410391
E-mail: zali.toguzova@yandex.ru

Толпаров Георгий Валерьевич
Тел. 8 962 7467338
E-mail: tolparov@mail.ru

РЕГИСТРАЦИОННАЯ ФОРМА Владикавказ, 29-30 октября 2013 г.

Фамилия _____ Имя _____ Отчество _____

Должность _____ Ученая степень _____ Ученое звание _____

Место работы _____

Служебный адрес с индексом _____

Домашний адрес с индексом _____

Телефон: служебный с кодом города _____ домашний с кодом города _____

Факс с кодом города _____ Email _____

Поставьте отметку ☒ в соответствующих квадратах:

Нуждается ли Вы в гостинице: ☐ да ☐ нет

Тип номера: ☐ одноместный ☐ одно место в двухместном номере

Дата приезда _____ Дата отъезда _____

(заполняйте форму печатными буквами)

Регистрационную форму необходимо выслать в Оргкомитет
до 20 октября 2013 г. на электронный адрес:
registraciya.cardio@gmail.com

По всем вопросам предварительной регистрации обращаться
к Ковригиной Марине Николаевне (Москва). Тел: 8 963 9906006, E-mail: marikmel@yandex.ru
и Толпарову Георгию Валерьевичу (Владикавказ). Тел: 8 962 7467338, E-mail: tolparov@mail.ru.

В РОССИИ ЗАРЕГИСТРИРОВАН ЭЛИКВИС® (АПИКСАБАН) – ПРЕПАРАТ ДЛЯ ПРОФИЛАКТИКИ ИНСУЛЬТА И СИСТЕМНОЙ ЭМБОЛИИ У ПАЦИЕНТОВ С НЕКЛАПАННОЙ ФИБРИЛЛЯЦИЕЙ ПРЕДСЕРДИЙ

Компании «Pfizer» и «Бристол-Майерс Сквибб» объявили о регистрации в России Министерством здравоохранения РФ препарата ЭЛИКВИС® (апиксабан) в дозировке 5 мг для профилактики инсульта и системной эмболии у пациентов с неклапанной фибрилляцией предсердий (НКФП) с одним или более факторами риска.

ЭЛИКВИС® – высокоэффективный антикоагулянт, продемонстрировавший значительное (по сравнению с варфарином) снижение уровня риска возникновения инсульта и системной тромбоэмболии, обширных кровотечений и общей смертности. ЭЛИКВИС® представляет собой пероральный селективный прямой ингибитор фактора свертывания крови Ха (FXa) и входит в состав принципиально нового терапевтического класса.

Фибрилляция предсердий – самый распространенный вид сердечной аритмии в мире, от которой страдает не менее 1-2% населения земного шара. Одной из наиболее серьезных медицинских проблем для пациентов с фибрилляцией предсердий является повышенный риск развития кардиоэмболического инсульта и системных тромбоэмболий. Вероятность возникновения инсульта у больных с фибрилляцией предсердий в 5 раз выше по сравнению с пациентами, имеющими синусовый ритм [1-3]. Кроме того, инсульт, связанный с фибрилляцией предсердий, ассоциируется с более тяжелым течением и повышенной инвалидизацией [4-5].

В России уровень заболеваемости и смертности от инсульта – один из самых высоких в мире: по данным Национального регистра инсульта, в России ежегодно отмечается более 480 тысяч новых случаев заболевания. По мнению профессора Виталия Андреевича Сулимова, заведующего кафедрой факультетской терапии №1 лечебного факультета Первого МГМУ им. И.М. Сеченова, ведущего специалиста в области профилактики тромбоэмболических осложнений при фибрилляции предсердий, «одной из основных причин столь высокого уровня данных осложнений в России является отсутствие адекватной современной медикаментозной тромбопрофилактики. Новая группа пероральных антикоагулянтов может открыть новые возможности для эффективной и безопасной терапии пациентов с фибрилляцией предсердий».

Данил Блинов, глава российского представительства компании «Pfizer»: «Риск возникновения инсульта у людей с неклапанной фибрилляцией предсердий в несколько раз выше обычного. В этой связи

крайне важно, чтобы и лечение, и профилактика у таких больных проводились с помощью самых современных препаратов, существенно снижающих подобный риск. Мы очень рады, что благодаря нашим совместным усилиям с компанией «Бристол-Майерс Сквибб», препарат ЭЛИКВИС® теперь есть и в России, и мы верим, что его дифференцированный профиль обладает прекрасным потенциалом для того, чтобы максимально способствовать снижению риска развития инсульта и системных тромбоэмболий у пациентов с фибрилляцией предсердий».

Регистрация ЭЛИКВИС® основана на результатах клинических исследований III фазы ARISTOTLE и AVERROES. В исследованиях, ставших самыми масштабными из когда-либо проводившихся в данной популяции больных, приняли участие 24 тыс. пациентов. Клиническая программа ЭЛИКВИС® – единственная программа в III фазе клинических исследований новых пероральных антикоагулянтов, предназначенная для оценки безопасности и эффективности препарата ЭЛИКВИС® в сравнении с аспирином у пациентов, которым не подходит терапия антагонистами витамина К.

Крис Стайнен, генеральный директор компании «Бристол-Майерс Сквибб» в России: «Масштабы заболеваемости инсультами в России, то внимание, которое уделено необходимости снижения заболеваемости сердечно-сосудистыми заболеваниями и в том числе инсультами в государственной программе «Развитие здравоохранения», фокус на раннюю диагностику инсультов в рамках новых подходов к профилактике и диспансеризации – все это говорит о значительной актуальности проблем, сохраняющихся в лечении и профилактике инсультов. Я уверен, что вывод на рынок препарата ЭЛИКВИС® как результат работы Альянса двух международных фармацевтических компаний может в наибольшей мере способствовать решению этих задач российского здравоохранения».

1. 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.
2. Dulli D.A. et al. Atrial Fibrillation Is Associated with Severe Acute Ischemic Stroke. Neuroepidemiology 2003;22:118-123.
3. Диагностика и лечение фибрилляции предсердий. Рекомендации РКО, ВНОА и АССХ, 2012.
4. Hylek EM et al. N Engl J Med. 2003;349(11):1019-1026.
5. Lamassa M et al. Stroke. 2001;32(2):392-398.

В РОССИИ ЗАРЕГИСТРИРОВАН ДЕПРЕНОРМ® МВ 70 МГ (ТРИМЕТАЗИДИН) – ПЕРВЫЙ ЦИТОПРОТЕКТОР ОДНОКРАТНОГО ПРИЕМА

29 ноября 2012 г. в Москве состоялась вторая церемония награждения лауреатов премии Международного проекта «Форсайт Здоровья». Проект объединяет представителей, работающих в разных сегментах медицины и фармации: медицинских институтах, фармацевтических компаниях, инновационных центрах.

Премии «Социально значимый препарат» получил Депренорм® МВ 70 мг – единственный в России кардиоцитопротектор однократного приема для лечения ишемической болезни сердца, которая вместе с цереброваскулярной болезнью является основной причиной смертности от болезней системы кровообращения в России, составляя среди мужчин 25-64 лет 74,9%, среди женщин – 72,2% [Шальнова С.А. и соавт., 2012].

Депренорм® МВ оказывает антигипоксическое действие при стабильной стенокардии, сокращает частоту приступов стенокардии (уменьшается потребление нитратов), через 2 нед приема у больных повышается толерантность к физической нагрузке, снижаются резкие колебания артериального давления, улучшается сократительная функция левого желудочка.

Лечение ишемической болезни сердца, а именно стабильной стенокардии – процесс длительный и непрерывный, требующий от пациентов приверженности лечению.

О приверженности пациентов лечению можно говорить, когда:

- пациент вовремя принимает лекарство;
- принимает его в полной дозе;
- соблюдает рекомендации по диете и образу жизни.

Считается, что низкая приверженность пациентов лечению связана с тремя основными причинами:

- предубеждениями больного (неприятие лечения, страх перед большим количеством препаратов, и, как следствие, некорректный прием лекарств);
- высокой стоимостью терапии, особенно многокомпонентной;
- сложным режимом приема и, соответственно, большой вероятностью отклонения от схемы лечения.

Именно поэтому ЗАО «Канонфарма продакшн» приняла решение разработать Депренорм® МВ 70 мг.

Депренорм® МВ 70 мг – это решение для пациентов, которым назначена многокомпонентная терапия, и у ко-

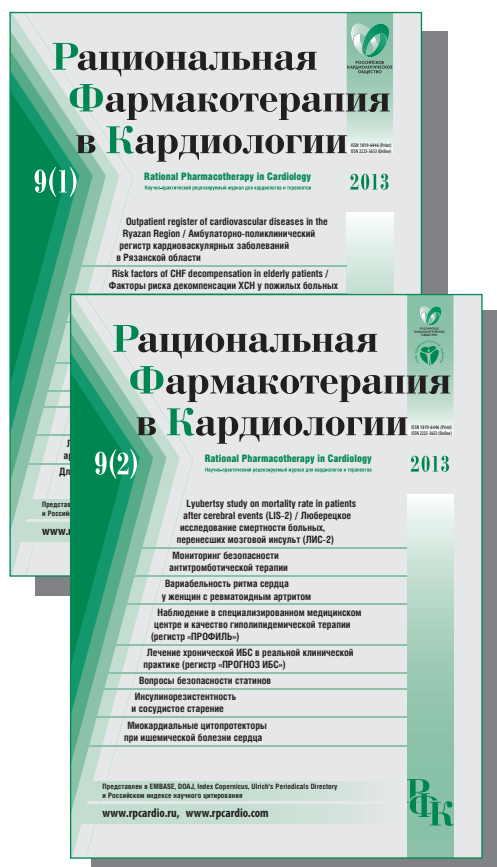
торых имеется риск нарушения режима приема препаратов и увеличивается стоимость лечения.

Сергей Викторович Вострухов, Генеральный директор ЗАО «Канонфарма продакшн»: «Для нас очень важно признание экспертами премии «Форсайт Здоровья». За относительно короткий период компании удалось создать современную производственную базу в соответствии со стандартами GMP. Препарат Депренорм® МВ уже в течении многих лет успешно используется при лечении ишемической болезни сердца и помогает тысячам людей, страдающих этим, к сожалению, не редким в современном мире заболеванием. А разработка инновационной формы выпуска – Депренорм® МВ 70 мг для однократного приема позволит осуществить прорыв в лечении сердечно-сосудистых заболеваний за счет 24-х часовой защиты сердца и снизить риск возникновения самых опасных, утренних приступов стенокардии. Мы рады, что нас отметили, и мы искренне надеемся, что мы действительно помогаем сделать чью-то жизнь лучше».

О препарате Депренорм® МВ 70 мг

04.06.2013 г. Депренорм® МВ 70 мг получил регистрационное удостоверение в Министерстве здравоохранения РФ. Депренорм® МВ 70 мг – антигипоксическое средство для однократного приема. Предназначается для профилактики приступов стабильной стенокардии в составе комбинированной терапии. Триметазидин МВ в 2009 г. был включен в Национальные рекомендации по диагностике и лечению стабильной стенокардии и может быть назначен на любом этапе терапии стабильной стенокардии для усиления антиангинальной эффективности бета-адреноблокаторов, антагонистов кальция и нитратов, а также в качестве альтернативы при их непереносимости или противопоказаниях к применению.

С. А. Шальнова, А. О. Конради, Ю. А. Карпов, А. В. Концевая, А. Д. Деев, А. В. Капустина, М. Б. Худяков, Е. В. Шляхто, С. А. Бойцов. Анализ смертности от сердечно-сосудистых заболеваний в 12 регионах, участвующих в исследовании «Эпидемиология сердечно-сосудистых заболеваний в различных регионах России». Российский кардиологический журнал 2012; № 5 (97):6-11.



Уважаемые Читатели!

Подписаться на журнал

«Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии» (оставшиеся 2 номера с Приложениями) в 2013 году Вы можете не только через агентство «Роспечать» (индексы 20168, 20169) или «Пресса России» (индексы 81306, 81309), но и через издательство «Столичная Издательская Компания»

Вид подписки	Стоимость подписки на оставшиеся 2 номера в 2013 г. с приложениями
Для индивидуальных подписчиков	380 руб
Для предприятий и организаций	580 руб

ВНИМАНИЕ !

Стоимость доставки журнала до получателя по территории РФ включена в подписную цену.

Извещение



Форма № ПД-4

ООО "Столичная Издательская Компания"
(наименование получателя платежа)
ИНН 7718527043 / КПП 771801001

(ИНН получателя платежа)

№ 40702810105000004309

(номер счета получателя платежа)

в ВТБ 24 (ЗАО) г. Москва

(наименование банка и банковские реквизиты)

Корр. счет 30101810100000000716

БИК 044525716

подписка на журнал РФК

(наименование платежа)

Дата _____ Сумма платежа: _____ руб. _____ коп.

Плательщик (подпись) _____

Кассир

Квитанция

ООО "Столичная Издательская Компания"
(наименование получателя платежа)
ИНН 7718527043 / КПП 771801001

(ИНН получателя платежа)

№ 40702810105000004309

(номер счета получателя платежа)

в ВТБ 24 (ЗАО) г. Москва

(наименование банка и банковские реквизиты)

Корр. счет 30101810100000000716

БИК 044525716

подписка на журнал РФК

(наименование платежа)

Дата _____ Сумма платежа: _____ руб. _____ коп.

Плательщик (подпись) _____

Кассир



Столичная Издательская Компания

ПОДПИСКА НА ОСТАВШИЕСЯ 2 НОМЕРА В 2013 г

Уважаемые Читатели!

Вы можете оформить подписку на оставшиеся 2 номера и приложения 2013 г. через издательство

Для подписки следует:

1. Заполнить анкету читателя
2. Заполнить квитанцию (Форма №ПД-4) с двух сторон
3. Оплатить в любом отделении Сбербанка необходимую сумму за подписку
4. Копию квитанции о перечислении и анкету читателя выслать:
 - по почте: **107076 Москва, Стромьнка 19-2. ООО «Столичная Издательская Компания»;**
 - по электронной почте (сканированные копии документов): **rpc@sticom.ru**

По вопросам подписки обращайтесь в издательство «Столичная Издательская Компания»:

Тел. **(495) 585 4415**

E-mail: **rpc@sticom.ru**

Информация о плательщике:

(Ф.И.О., адрес плательщика)

(ИНН налогоплательщика)

№ _____
(номер лицевого счета (код) плательщика)

Информация о плательщике:

(Ф.И.О., адрес плательщика)

(ИНН налогоплательщика)

№ _____
(номер лицевого счета (код) плательщика)

На этой стороне бланка Вам надо заполнить только поле

«Ф.И.О., адрес плательщика»

Анкета читателя

Фамилия.....

Имя.....

Отчество.....

Почтовый индекс.....

Адрес доставки (подробно).....

.....

.....

.....

Контактный телефон с кодом города.....

Вид подписки: ☐ Индивидуальный ☐ Для предприятий и организаций

