

ЛИТЕРАТУРА

1. Заднипрный И. В. Морфофункциональные изменения при перинатальной гипоксии и возможные пути их коррекции / И. В. Заднипрный, Т. П. Сатаева // Таврический медико-биологический вестник. — 2013. — Т. 16, № 1. — С. 252—256.
2. Иваницкая Н. Ф. Методика получения разных стадий гемической гипоксии у крыс введением нитрита натрия // Патологическая физиология и экспериментальная терапия. — 1976. — № 3. — С. 69—71.
3. Іванченко М. В. Вплив внутрішньоутробної гіпоксії на формування мітохондріального апарату кардіоміоцитів шлуночків щурів протягом першого тижня постнатального онтогенезу // Світ медицини та біології. — 2014. — № 1 (43). — С. 122—126.
4. Іванченко М. В. Кількісна ультраструктурна характеристика перебудов мітохондріального апарату скоротливих кардіоміоцитів шлуночків у пренатальному онтогенезі за умов хронічної гіпоксії // Патологія. — 2013. — № 3. — С. 66—70.
5. Твердохлеб И. В. Гетерогенность митохондриального аппарата миокарда и механизмы ее формирования в раннем онтогенезе крыс // Цитология и генетика. — 1998. — Т. 32, № 2. — С. 8—12.
6. Уикли Б. Электронная микроскопия для начинающих / Пер. с англ. — М.: Мир, 1975. — 178 с.
7. Шейбак Л. Н. Влияние фактора гипоксии на сердце новорожденного // Медицинские новости. — 2008. — № 2. — С. 18—22.

8. Developmental programming of cardiovascular dysfunction by prenatal hypoxia and oxidative stress / D. A. Giussani, E. J. Camm, Y. Niu, et al. // Plo. S. One. — 2012. — Vol. 7, № 2. — P. 310—317.
9. Hutter D., et al. Causes and mechanisms of intrauterine hypoxia and its impact on the fetal cardiovascular system / D. Hutter, J. Kingdom, E. Jaeggi // Int. J. Pediatr. — 2010. — Vol. 19. — URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2963133>.
10. Kuznetsov A. V. Heterogeneity of mitochondria and mitochondrial function within cells as another level of mitochondrial complexity / A. V. Kuznetsov, R. Margreiter // Int. J. Mol. Sci. — 2009. — Vol. 10 — P. 1911—1929.
11. Standardized Bioenergetic Profiling of Adult Mouse Cardiomyocytes / R. D. Readnower, R. E. Brainard, B. G. Hill, et al. // Physiol. Genomics. — 2012. — Vol. 44, № 24. — P. 1208—1213.
12. Tong W. Maternal hypoxia alters matrix metalloproteinase expression patterns and causes cardiac remodeling in fetal and neonatal rats / W. Tong, Q. Xue, Y. Li, L. Zhang // Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol. — 2011. — Vol. 301, № 5. — P. 2113—2121.

Контактная информация

Твердохлеб Игорь Владимирович — д. м. н., профессор, зав. кафедрой гистологии, Днепропетровская медицинская академия, Украина, e-mail: ivt@dsma.dp.ua

УДК 616.12+615

ДВОЙНАЯ АНТИТРОМБОЦИТАРНАЯ ТЕРАПИЯ У БОЛЬНЫХ С ОСТРЫМ КОРОНАРНЫМ СИНДРОМОМ: ВЫБОР ПРЕПАРАТОВ

Р. Л. Шамраев, Ю. М. Лопатин

*Волгоградский государственный медицинский университет,
кафедра кардиологии с функциональной диагностикой ФУВ*

В статье представлены основные подходы к показаниям двойной антитромбоцитарной терапии, которая является на сегодняшний день наиболее приемлемым способом лечения острого коронарного синдрома (ОКС), описаны ее преимущества и недостатки, используемые лекарственные препараты.

Ключевые слова: острый коронарный синдром, неинвазивная терапия, двойная антитромбоцитарная терапия, ацетилсалициловая кислота, клопидогрел.

DUAL ANTIPLATELET THERAPY IN PATIENTS WITH ACUTE CORONARY SYNDROME: CHOOSING THE BEST THERAPY

R. L. Shamraev, Yu. M. Lopatin

The main indications for dual antiplatelet therapy which is by far the most adequate method of treating acute coronary syndrome (ACS) are described in the article. The article focuses on the advantages and disadvantages of dual antiplatelet therapy as well as the choice of antiplatelet drugs.

Key words: acute coronary syndrome, non-invasive therapy, dual antiplatelet therapy, aspirin, clopidogrel.

По данным Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), заболевания сердечно-сосудистой системы занимают ведущее место в структуре летальности населения промышленно развитых стран [1]. При этом наибольшее значение имеет ишемическая болезнь сер-

дца (ИБС). К настоящему времени известен ряд патогенетических механизмов формирования атеросклеротической бляшки: дислипидемия, генетическая предрасположенность, артериальная гипертензия, ожирение, сахарный диабет, табакокурение и др. [2]. Атероскле-

роз характеризуется длительным хроническим течением, образованием жировых, а затем и фибропролиферативных бляшек с последующим кальцинозом. Бляшки могут осложняться пристеночным тромбообразованием, что лежит в основе острого коронарного синдрома (ОКС).

Согласно руководству Американской коллегии кардиологов и Ассоциации сердца [3] ОКС представляет собой любая группа клинических признаков или симптомов, позволяющих подозревать острый инфаркт миокарда (ОИМ) или нестабильную стенокардию (НС). Понятие включает в себя ОИМ, инфаркт с подъемом сегмента ST по ЭКГ, ИМ без подъема сегмента ST по ЭКГ, инфаркт, диагностированный по изменениям ферментов, по биомаркерам, по поздним ЭКГ-признакам, и НС.

ЦЕЛЬ РАБОТЫ

Изучение эффективности использования двойной антитромбоцитарной терапии у больных с ОКС.

МЕТОДИКА ИССЛЕДОВАНИЯ

Для решения поставленной цели мы использовали аналитический метод, а именно обзор имеющейся на сегодняшний день в свободном доступе научной литературы, особенно зарубежной, по вышеозначенной тематике.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Как известно, в последние годы двойная антитромбоцитарная терапия (ДАТТ), подразумевающая сочетание ацетилсалициловой кислоты (АСК) и блокатора P2Y₁₂-рецепторов тромбоцитов, обоснованно считается обязательным элементом лечения абсолютного большинства больных с любым вариантом ОКС [1—4]. До недавнего времени фактически единственным вариантом ДАТТ при ОКС было сочетание АСК и клопидогрела. Последний, имея свою серьезную доказательную базу, стал объектом сравнения в крупных исследованиях, посвященных оценке новых антиагрегантов с похожим механизмом действия, призванных вытеснить клопидогрел из ДАТТ. В большинстве своем эти исследования оказались успешными для новых блокаторов P2Y₁₂-рецепторов тромбоцитов.

Эффективность комбинированной терапии клопидогрелом (нагрузочная доза 300 мг, а затем 75 мг/сут) и аспирином была впервые установлена в исследовании CURE у 12562 больных ОКС без подъема сегмента ST [4]. В этом исследовании двойная антитромбоцитарная терапия привела к достоверному снижению риска первичной конечной точки (нефатальные инфаркт миокарда и инсульт или сердечно-сосудистая смерть) по сравнению с монотерапией аспирином (9,3 % и 11,4 %, соответственно; $p < 0,001$). Одновременно было отмечено увеличение частоты больших кровотечений, однако польза комбинированной антитромбоцитарной терапии перевешивала возможный риск геморрагических осложнений. В том же исследовании (PCI-CURE) была

показана эффективность двойной антитромбоцитарной терапии у больных ОКС, которым проводится чрескожное коронарное вмешательство (ЧКВ) [7]. Результаты последующих исследований подтвердили эффективность комбинированной терапии аспирином и клопидогрелом при плановых ЧКВ (CREDO) [6] и при ОКС с подъемом сегмента ST (COMMIT, CLARITY) [7, 8]. В то же время преимущество двойной антитромбоцитарной терапии перед одним аспирином у пациентов с другими проявлениями атеротромбоза (ишемический инсульт или инфаркт миокарда в анамнезе, атеросклероз периферических артерий, сопровождавшийся клиническими симптомами) и более низким риском сердечно-сосудистых исходов в исследовании CHARISMA было небольшим и нивелировалось увеличением риска больших кровотечений [4]. После публикации перечисленных исследований двойная антитромбоцитарная терапия аспирином и клопидогрелом стала стандартом профилактики неблагоприятных исходов у пациентов с ОКС со стойким подъемом и без подъема сегмента ST независимо от тактики ведения (инвазивная или консервативная), а также при плановых ЧКВ.

Для дальнейшего улучшения результатов лечения ОКС предпринимались попытки усиления активности двойной антитромбоцитарной терапии путем увеличения нагрузочной дозы клопидогрела (с 300 до 600 мг в первый день и с 75 до 150 мг/сут в течение 7 дней). Хотя подобная терапия вызывала более мощное подавление агрегации тромбоцитов, в исследовании CURRENT-OASIS 7 у 25087 больных ОКС, которым планировалось ранее (<24 ч) инвазивное вмешательство, она не имела преимуществ перед терапией аспирином и клопидогрелом в стандартной дозе по эффективности в профилактике неблагоприятных исходов в течение 30 дней (4,4 и 4,2 %, соответственно; $p = 0,370$) [8]. В то же время применение клопидогрела в более высокой нагрузочной дозе привело к достоверному снижению риска комбинированной первичной конечной точки, а также инфаркта миокарда и тромбоза стента (на 42 %) в выборке больных, которым было выполнено ЧКВ [7]. Результаты этого исследования свидетельствуют о том, что стандартная двойная антитромбоцитарная терапия аспирином и клопидогрелом в дозе 300/75 мг обеспечивает оптимальный баланс между эффективностью и безопасностью у большинства больных ОКС, а увеличение нагрузочной дозы клопидогрела оправдано только в том случае, если больному проводится ЧКВ. Следует отметить, что при плановом ЧКВ у больных хронической ИБС клопидогрел назначают в стандартной дозе.

Ни один из новых ингибиторов P2Y₁₂-рецептора тромбоцитов к аденозиндифосфату (тикагрелор) не имеет столь широких показаний для использования при ОКС, как клопидогрел, и сведения об эффективности и безопасности каждого из этих подходов в основном получены в ходе одного достаточно крупного («регистрационного») клинического испытания (табл.).

Клопидогрел и тикагрелор в добавлении к ацетилсалициловой кислоте при остром коронарном синдроме

Контингент больных	Клопидогрел	Тикагрелор
ОКСбпST: больные с низким риском неблагоприятного исхода	+	Не изучен
ОКСбпST: больные с умеренным и высоким риском неблагоприятного исхода	+	++
ОКС первичное ЧКВ	+	++ (планируемое первичное ЧКВ)
ОКС тромболитическая терапия	+	Не изучен
ОКСспST: отсутствие реперфузионного лечения	+	Не изучен
Профилактика инсульта при неклапанной фибрилляции предсердий	+	Не изучен

Следует отметить, что в рекомендациях по анти-тромбоцитарной терапии Европейского общества кардиологов, Американской коллегии кардиологов/Американской ассоциации кардиологов, Всероссийского научного общества кардиологов указывается, что через год после ИМ следует перейти на монотерапию АСК, при ее непереносимости — на клопидогрел [1, 4].

В сравнительном анализе безопасности медикаментозных вмешательств в исследовании CAPRIE была установлена значительно меньшая частота развития побочных эффектов со стороны желудочно-кишечного тракта при использовании клопидогрела по сравнению с АСК: на 69 % меньше была частота развития язвы желудочно-кишечного тракта и на 76 % меньше — частота развития гастритов.

По данным российских регистров ОКС РЕКОРД и РЕКОРД-2, доля больных, которые за время стационарного лечения получали ДАТТ, в 2007—2008 гг. составила 29 %, в 2009 г. — 48 % ($p < 0,001$ по сравнению с предыдущим периодом), а в 2010—2011 гг. — 49 % ($p = 0,66$ по сравнению с предыдущим периодом). Среди больных, которым в связи с ОКСбпST была выбрана инвазивная стратегия лечения и в первые 72 ч от поступления в стационар было проведено ЧКВ, частота назначения ДАТТ в 2007—2008 гг. была 95 %, в 2009 г. — 97 % ($p = 0,12$ по сравнению с предыдущим периодом), а в 2010—2011 гг. — 87 % ($p = 0,98$ по сравнению с предыдущим периодом).

Среди больных, получивших ЧКВ в первые 72 ч от поступления, частота назначения ДАТТ при выписке в 2007—2008 гг. составляла 82 %, в 2009 г. — 97 % ($p = 0,01$ по сравнению с предыдущим периодом), а в 2010—2011 гг. — 86 % ($p = 0,09$ по сравнению с предыдущим периодом).

Таким образом, существуют весомые доказательства необходимости использования ДАТ с самых ран-

них сроков ОКСбпST. Анализ регистров РЕКОРД и РЕКОРД-2 показал, что ДАТТ достаточно редко применяется в клинической практике тех стационаров, которые участвовали в этих регистрах. Вместе с тем такое положение касается не только не всех стационаров, но и даже не всех больных внутри стационаров одного типа. Обращает на себя внимание, что в тех стационарах, где проводятся инвазивные коронарные вмешательства («инвазивные» стационары), ДАТТ использовалась достоверно чаще по сравнению с «неинвазивными» стационарами. Причем надо заметить, что это различие отмечалось как для ДАТ во время стационарного лечения, так и для назначения ДАТТ, прописанного при выписке из стационара [4].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, блокаторы агрегации тромбоцитов играют ведущую роль в лечении и длительной профилактике атеротромботических осложнений, в частности инфаркта миокарда и ишемического инсульта. Стандартными антиагрегантами являются аспирин и клопидогрел, которые имеют самый широкий спектр показаний, включающих в себя фактически все проявления атеросклероза — от хронической ИБС и цереброваскулярной болезни до ОКС с подъемом и без подъема сегмента ST. Эффективность и безопасность аспирина и клопидогрела установлены в многочисленных исследованиях и подтверждаются многолетним опытом применения в клинической практике. Результаты рандомизированных клинических исследований показали, что больные с более высоким риском сердечно-сосудистых исходов нуждаются в более интенсивной профилактике. Дальнейшая эволюция анти-тромбоцитарной терапии была связана с разработкой новых блокаторов P2Y₁₂-рецепторов, оказывающих более быстрое и выраженное действие на АДФ-индуцированную агрегацию тромбоцитов. При выборе анти-тромбоцитарного препарата у больных ОКС следует учитывать, что усиление анти-тромбоцитарной терапии не всегда приводит к улучшению результатов лечения, но неизбежно сопровождается увеличением частоты геморрагических осложнений. Соответственно, при лечении любыми анти-тромбоцитарными препаратами необходимо обеспечивать баланс между эффективностью и безопасностью терапии.

Доказательная база тикагрелора пока основывается только на анализе подгрупп пациентов, принимавших участие в исследовании PLATO. В то же время каждое показание к применению клопидогрела проверялось в отдельном крупномасштабном исследовании, а за последние 15 лет в клинической практике тикагрелор получали более 130 млн пациентов. Необходимо продолжать изучение новых блокаторов P2Y₁₂-рецепторов у пациентов в возрасте старше 75 лет или некоторых побочных эффектов тикагрелора и других обратимых блокаторов тромбоцитов, механизм которых в настоящее время не установлен.

ЛИТЕРАТУРА

1. Аверков О. В. Выбор средств для двойной анти-тромбоцитарной терапии при остром коронарном синдроме: mors ultima ratio. — Consilium medicum. — 2013. — № 10 (15) — С. 75—80.
2. Бойцов С. А., Довгалецкий П. Я., Гринев В. А. и др. Сравнительный анализ данных российского и зарубежных регистров острого коронарного синдрома // Кардиологический вестник. — 2010. — Т. V (XVII). — № 1. — С. 82—86.
3. Эрлих А. Д., Грацианский Н. А. Участники регистра РЕКОРД. Регистр РЕКОРД. Лечение больных с острыми коронарными синдромами в стационарах, имеющих и не имеющих возможности выполнения инвазивных коронарных процедур // Кардиология. — 2010. — № 7. — С. 8—14.
4. Явелов И. С. Длительная двойная анти-тромбоцитарная терапия при неинвазивном лечении острого коронарного синдрома // Медицинский совет. — 2012. — № 10. — С. 36—48.
5. Becker R., Bassand J., Budaj A., et al. Bleeding complications with the P2Y₁₂ receptor antagonists clopidogrel and ticagrelor in the PLATOlet inhibition and patient Outcomes (PLATO) trial // Europ. Heart J. — 2011. — № 32. P. 2933—2944.

6. CAPRIE Steering Committee. A randomised, blinded trial of clopidogrel versus aspirin in patients at risk of ischaemic events (CAPRIE). — Lancet, 1996. — P. 348, 1329—1339.

7. Fiessinger J., Bounameaux H., Cairols M., et al. On behalf of the TAIAPAD Investigators. Thromboxane antagonism with terutroban in peripheral arterial disease: the TAIAPAD study // J. Thromb. Haemost. — 2010. — № 8. — P. 2369—2376.

8. 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). ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation // Europ. Heart J. — 2011. — № 32. — P. 2999—3054.

Контактная информация

Лопатин Юрий Михайлович — д. м. н., профессор, зав. кафедрой кардиологии с функциональной диагностикой ФУВ, Волгоградский государственный медицинский университет, e-mail: lopatin@sprint-v.com.ru

УДК 665.527.92:51-7

МЕТОДИКА МАТЕМАТИЧЕСКОГО МОДЕЛИРОВАНИЯ ПРОЦЕССА ЭКСТРАГИРОВАНИЯ НЕКОТОРЫХ ВИДОВ ДЕВЯСИЛОВ*

А. В. Яницкая, В. В. Гукасова, А. С. Рабичева

*Волгоградский государственный медицинский университет,
кафедра фармакогнозии и ботаники*

В статье описана методика математического моделирования эксперимента. Составлена матрица планирования процесса экстрагирования надземной части некоторых видов девясила. Выбраны параметры и факторы оптимизации процесса, указаны интервалы их варьирования.

Ключевые слова: математическое моделирование, экстрагирование, девясил британский, девясил германский, флавоноиды, параметры оптимизации, факторы оптимизации.

MATHEMATICAL MODELING TECHNIQUE OF THE EXTRACTION PROCESS OF *INULA* SPECIES

A. V. Yanitskaya, V. V. Gukasova, A. S. Rabycheva

The article describes a mathematical modeling of an experiment. The matrix of extraction processes planning of the aerial *Inula* species parts was constructed. A number of parameters and factors which make it possible to optimize the extraction process were identified. Variability factors and parameters were determined.

Key words: mathematical modeling, extraction, *Inula britannica*, *Inula germanica*, flavonoids, optimization parameters, optimization factors.

Большинство современных фитопрепаратов на отечественном фармацевтическом рынке представлены экстракционными лекарственными формами. Как

известно, экстракция растительного сырья — сложный управляемый процесс, поскольку на его течение могут оказывать влияние ряд факторов, основными среди

*Исследования выполнены при финансовой поддержке РФФИ в рамках научного проекта № 14-01-97023 «Математическое моделирование процесса экстрагирования растительного сырья (на примере надземной части некоторых видов девясила, произрастающих на территории Волгоградской области)» р_поволжье_a.

This work was supported by RFBR under the research project № 14-01-97023 «Mathematical modeling of the process of extraction of plant raw materials (for example, aerial parts of *Inula* some species growing in the Volgograd Region)» р_povolzhie_a.