

Соотношение продаж Артры, Артродарина и Зинаксина, по данным статистической отчетности за 2012 г, составило в стоимостном выражении соответственно 49,6; 1,5 и 1,0, т.е. наблюдается явное преимущество аптечной реализации хондроитина сульфата, отражающее успешное проведение рекламной компании.

В целом проблема рационального применения медленно действующих симптоммодифицирующих препаратов в терапии ГА пока далека от решения и требует пристального внимания ревматологов.

Литература

1. Bartels E., Bliddal H., Schøndorff P. et al. Symptomatic efficacy and safety of diacerein in the treatment of osteoarthritis: a meta-analysis of randomized placebo-controlled trials. *Osteoarthritis Cartilage*. – 2010; 18 (3): 289–96.
2. Hochberg M., Chevalier X., Henrotin Y. et al. Symptom and structure modification in osteoarthritis with pharmaceutical-grade chondroitin sulfate: what's the evidence? // *Curr. Med. Res. Opin.* – 2013; 29 (3): 259–67.
3. Leach M., Kumar S. The clinical effectiveness of Ginger (*Zingiber officinale*) in adults with osteoarthritis // *Int. J. Evid. Based Healthc.* – 2008; 6 (3): 311–20.
4. Красивина И.Г., Носкова А.С., Долгова Л.Н. Способ количественного определения мышечной слабости коленных суставов. Патент на изобретение №2289296. Зарегистрировано в Государственном реестре РФ 20.12.2006.
5. Tobar N., Oliveira A., Guadagnini D. et al. Diacerein improves glucose tolerance and insulin sensitivity in mice on a high-fat diet // *Endocrinology*. – 2011; 152 (11): 4080–93.
6. Ramos-Zavala et al. Effect of diacerein on insulin secretion and metabolic control in drug-naïve patients with type 2 diabetes: a randomized clinical trial // *Diabetes Care*. – 2011; 34: 1591–4.

SUSTAINED-RELEASE SYMPTOM-MODIFYING DRUGS FOR KNEE OSTEOARTHRITIS

Professor **S. Noskov, MD; K. Shirokova, T. Sherina; A. Zavodchikov, I. Krasivina, T. Noskova, A. Lavrukhina, M. Gulneva**
Yaroslavl State Medical Academy

The investigation of 70 patients with knee osteoarthritis and comorbid obesity demonstrated that the functional outcomes of 3-month intake of chondroitin sulfate, diacerein, and zinaxin were comparable.

Key words: osteoarthritis, sustained-release symptomatic agents, comparative analysis.

ВЛИЯНИЕ ИВАБРАДИНА И АТЕНОЛОЛА НА ПАРАМЕТРЫ ЦЕНТРАЛЬНОГО И ПЕРИФЕРИЧЕСКОГО КОНТУРОВ ПУЛЬСОВОЙ ВОЛНЫ У ПАЦИЕНТОВ, ПЕРЕНЕСШИХ ИНФАРКТ МИОКАРДА

А. Шаваров, кандидат медицинских наук,
Г. Киякбаев, доктор медицинских наук,
Л. Ежова, кандидат медицинских наук
Ж. Кобалава, доктор медицинских наук, профессор
ФГБОУ ВПО Российский университет дружбы народов, Москва
E-mail: Shavarov@yahoo.com

В исследовании, включавшем 40 пациентов (средний возраст – 63 года) со стенокардией напряжения и постинфарктным кардиосклерозом, сравнивали влияние ивабрадина и ателолола на центральное АД и характеристики отраженной волны. Установлено, что при сопоставимом снижении частоты сердечных сокращений ателолол и ивабрадин разнонаправленно изменяют продолжительность сердечного выброса и коэффициент субэндокардиальной жизнеспособности.

Ключевые слова: ивабрадин, частота сердечных сокращений, пульсовая волна.

Центральное АД в аорте, особенно пульсовое АД (ПАД), являясь маркерами сердечно-сосудистого риска [1, 2], становится точкой приложения при выборе медикаментозной терапии у больных с сердечно-сосудистой патологией, в том числе у лиц с хронической сердечной недостаточностью (ХСН) [3, 4]. Пульсовая волна (ПВ), возникающая в проксимальной аорте после сокращения левого желудочка (ЛЖ), распространяется по артериальной системе, встречается с разного рода препятствиями и вновь возвращается в аорту в виде отраженных волн [5]. Если возврат отраженной волны приходится на фазу систолы, то систолическое АД и ПАД увеличиваются. Это увеличение (аугментация) больше выражено при гипертрофии ЛЖ [6]. У пациентов с ХСН, перенесших инфаркт миокарда (ИМ), отраженные волны играют отрицательную роль, приводя к снижению ударного объема и сердечного выброса [7, 8].

С увеличением частоты сердечных сокращений (ЧСС), так же, как с артериальной гипертензией (АГ) и другими факторами риска, связывают повышение артериальной жесткости [9], а β-адреноблокаторы (БАБ) уменьшают параметры артериальной ригидности у больных АГ и ИБС [10]. Вместе с тем БАБ уступают другим антигипертензивным препаратам в профилактике мозговых инсультов [11], что объясняется, в частности, менее выраженным снижением центрального АД и ПАД из-за большей волны отражения вследствие брадикардии и (или) периферической вазоконстрикции [12]. Если, действительно, уменьшение ЧСС препятствует желаемому

снижению давления в аорте, то это может иметь клинически важное значение у больных ИБС, когда, согласно действующим рекомендациям, врач должен стремиться к достижению целевого уровня ЧСС 55–60 в минуту. Поэтому углубление представлений о характере влияния БАБ на параметры артериальной жесткости позволит оптимизировать их использование при стабильной ИБС.

Для ответа на вопрос о самостоятельном влиянии снижения ЧСС на параметры ПВ вне зависимости от вазоконстрикторных и инотропных эффектов БАБ представляется

логичным сравнить их с ивабрадином, основным фармакологическим действием которого является подавление активности синусового узла при условии достижения сопоставимого снижения ЧСС.

В исследование были включены 40 пациентов (35 мужчин), подписавших информированное согласие; средний возраст больных – 63 года. Критериями включения в исследование были: наличие у больных синусового ритма, стенокардии напряжения II–III функционального класса (ФК); ИМ, перенесенный более 3 мес назад, без клинических проявлений ХСН II–IV ФК. Все пациенты получали комплексную терапию в соответствии с действующими рекомендациями [13].

К приему ивабрадина в комбинации с атенололом были рандомизированы 20 больных и 20 – к приему только атенолола. В течение 2-недельного вводного периода до рандомизации все больные получали атенолол в дозе 50 мг/сут. У всех больных начальная доза ивабрадина составила 10 мг/сут, доза атенолола – 50 мг/сут. В течение последующих 2 нед дозы ивабрадина и атенолола увеличивались до достижения целевых значений ЧСС 55–60 в минуту. При ЧСС <50 в минуту или появлении клинических симптомов брадикардии дозы препаратов уменьша-

Таблица 1

Клинико-демографические характеристики больных ИБС сердца с ИМ в анамнезе

Показатель	Атенолол + ивабрадин (n=20)	Атенолол (n=20)	p
Возраст, годы, Ме (МИ)	61 (57; 69)	62 (57; 72)	0,42
Мужчины, абс. (%)	18 (90)	17 (85)	0,76
Число, абс. (%):			
курящих	8 (40)	6 (30)	0,42
с наследственным анамнезом ранних ССЗ	6 (30)	5 (25)	0,32
с массой тела, кг	81 (77; 101)	83 (71; 93)	0,63
с дислипидемией	10 (50)	11 (55)	0,75
с АГ	15 (100)	16 (100)	1,0
с СД	4 (27)	5 (31)	0,20
с ХОБЛ	9 (45)	11 (55)	0,43
Число получающих, абс. (%):			
антиагреганты	20 (100)	20 (100)	1,00
ИАПФ	18 (90)	16 (80)	0,84
диуретики	9 (45)	6 (30)	0,65
статины	10 (50)	8 (40)	0,76
антагонисты Ca ²⁺	15 (100)	16 (100)	1,00
нитраты	14 (93)	15 (94)	0,58

Примечание. ССЗ – сердечно-сосудистые заболевания; СД – сахарный диабет; ИАПФ – ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента; ХОБЛ – хроническая обструктивная болезнь легких.

Таблица 2

Анализ показателей аппланационной тонометрии у больных ИБС, перенесших ИМ, до и после лечения

Показатель	Ивабрадин + атенолол (n=20)		p'	Атенолол (n=20)		p''	p'''
	0 нед	12 нед		0 нед	12 нед		
ЧСС, в минуту	77,0 (74,0; 79,5)	52,0 (51,0; 53,5)	0,001	76,0 (71,0; 79,5)	52,0 (50,0; 54,0)	0,001	0,979
САД, мм рт. ст.	129,0 (124,0; 133,0)	125,0 (116,0; 129,5)	0,310	130,0 (128,5; 142,5)	120,0 (117,0; 124,5)	0,008	0,033
ДАД, мм рт. ст.	80,0 (75,0; 80,0)	77,0 (74,5; 81,5)	0,780	80,0 (80,0; 80,0)	79,0 (68,5; 82,0)	0,234	0,856
ПАД, мм рт. ст.	50,0 (48,5; 57,0)	50,0 (44,5; 57,0)	0,432	53,0 (46,5; 63,5)	46,0 (35,5; 55,5)	0,064	0,130
цСАД, мм рт. ст.	125,0 (116,5; 129,0)	118,0 (112,0; 119,0)	0,007	128,0 (124,0; 137,0)	116,0 (111,0; 119,0)	0,004	0,737
цДАД, мм рт. ст.	77,0 (73,5; 80,0)	72,0 (69,5; 76,5)	0,146	80,0 (78,0; 81,5)	72,0 (66,0; 80,0)	0,054	0,757
цПАД, мм рт. ст.	48,0 (38,5; 53,5)	42,0 (36,5; 49,5)	0,168	49,0 (40,5; 59,0)	45,0 (33,5; 54,0)	0,209	0,898
цИА-ЧСС, %	31,0 (25,0; 36,0)	16,0 (14,0; 19,5)	0,001	31,0 (27,0; 32,5)	23,0 (21,0; 29,5)	0,002	0,001
Tr, мс	146,0 (125,5; 166,0)	157,0 (120,5; 176,0)	0,001	144,0 (126,0; 159,0)	146,0 (128,0; 152,5)	0,401	0,190
PTI-sis, мм рт. ст. × с	2524 (2286; 2698)	2316 (2166; 2536)	0,136	2355 (2032; 2684,0)	2744 (2406; 2974)	0,001	0,018
PTI-dias, мм рт. ст. × с	3265 (2762; 3617)	3642 (3320; 4085)	0,010	3681 (3265; 3829)	4076 (3972; 4111)	0,001	0,054
SERV, %	137,0 (108,0; 145,0)	159,0 (138,0; 185,0)	0,02	152,0 (134,5; 178,0)	145,0 (129,5; 171,0)	0,701	0,317
ED, мс	295,0 (277,5; 309,0)	288,0 (262,0; 295,0)	0,01	278,0 (265,0; 286,5)	323,0 (308,0; 327,0)	0,001	0,002

Примечание. p' – достоверность различий между показателями исходно и через 12 нед после лечения в подгруппе ивабрадина и атенолола; p'' – достоверность различий между показателями исходно и через 12 нед после лечения в подгруппе атенолола; p''' – достоверность различий между показателями в подгруппе ивабрадина и атенолола и подгруппе атенолола через 12 нед после лечения.

ли. Среднесуточная доза исследуемых препаратов в конце 12-й недели в подгруппе больных, получавших ивабрадин и атенолол, составила соответственно 14,3 и 126,5 мг, а в подгруппе, принимавшей только атенолол, его доза была 135,8 мг.

Артериальная жесткость и центральное (аортальное) АД определяли с помощью метода аппланационной тонометрии (SphygmoCor, At Cor Medical Inc., USA). Автоматически рассчитывались следующие показатели: центральное систолическое АД (цСАД, мм рт. ст.); центральное диастолическое АД (цДАД, мм рт. ст.); центральное ПАД (цПАД, мм рт. ст.); центральный индекс аугментации (ИА) в аорте, нормализованный к ЧСС 75 в минуту (цИА-ЧСС75); продолжительность сердечного выброса (ED, мс); время до появления отраженной волны (Tr, мс) на аорте; интегральный показатель систолической (PTI-sis, мм рт. ст. × с) и диастолической (PTI-dias, мм рт. ст. × с) площади под кривой пульсового давления—время; коэффициент субэндокардиальной жизнеспособности (Sub-Endocardial Viability Ratio, SEVR, %).

Статистическая обработка данных исследования проводилась с помощью пакета программ SPSS Statistica 19.0. Для описания количественных производных использовались медиана (Me) и 25; 75% перцентили (межквартильный интервал — МИ). Достоверность различий оценивали по непараметрическим критериям Вилкоксона и Манна—Уитни. Различия считались достоверными при уровне значимости $p < 0,05$.

По основным клинико-демографическим и лабораторным показателям и характеру стандартной терапии исследуемые подгруппы больных были сопоставимы (табл. 1).

У 35% пациентов в подгруппе ивабрадина и у 40% — в подгруппе атенолола ИМ был повторным, АГ имела место у 93%, СД — у 50%, ХОБЛ стабильного течения — у 18%. Большинство пациентов (96%) получали ИАПФ, БАБ — 100%, антиагреганты — 100%.

Анализ показателей аппланационной тонометрии у больных ИБС, перенесших ИМ, представлен в табл. 2. В обеих подгруппах было отмечено достоверное снижение ЧСС ($p=0,001$ для обоих случаев). В подгруппе, получавшей только атенолол, наблюдалось достоверное снижение периферического САД на 9 мм рт. ст. ($p=0,002$), ДАД — на 5 мм рт. ст. ($p=0,007$).

Были получены достоверные различия в величине снижения ИА: в подгруппе, получавшей ивабрадин с атенололом, он снизился на 15% ($p=0,001$), а в подгруппе, принимавшей атенолол, — на 8% ($p=0,002$). Следует отметить, что снижение ИА в подгруппе сочетанной терапии ивабрадином и атенололом через 6 нед лечения было значительнее, чем в подгруппе атенолола: соответственно 9% ($p=0,001$) и 3% ($p=0,06$).

В подгруппе, получавшей ивабрадин и атенолол, цСАД снизилось достоверно на 7 мм рт. ст. ($p=0,007$), наблюдалось увеличение PTI-dias на 12% ($p=0,01$), SEVR — на 22% ($p=0,062$).

В подгруппе, получавшей атенолол, отмечалось достоверное снижение цСАД на 21 мм рт. ст. ($p=0,004$), повышение PTI-sis на 17% ($p=0,001$), а PTI-dias — на 11% ($p=0,001$). Не было выявлено статистически значимого изменения SEVR.

Эти изменения сопровождались разнонаправленным изменением длительности периода изгнания ЛЖ: в подгруппе, получавшей ивабрадин и атенолол, снизилась на

Для широкой клинической практики

Кораксан®

Ивабрадин



● в монотерапии при непереносимости или противопоказаниях к бета-блокаторам^{1,2}

● в комбинации с бета-блокаторами при их недостаточной эффективности³

● при хронической сердечной недостаточности⁶

Состав: Делимые таблетки, покрытые оболочкой, содержащие каждая 5 мг или 7,5 мг ивабрадина гидрохлорида. **Дозировка и способ применения:** Стартовая дозировка 5 мг — 1 таблетка 2 раза в сутки, во время еды: завтрак и ужин. Дозировка может быть увеличена до 7,5 мг 2 раза в сутки через 1 месяц терапии, в зависимости от терапевтического ответа. При снижении ЧСС менее 50 ударов в минуту в покое дозировка должна быть уменьшена до 2,5 мг 2 раза в сутки. **Фармакологическое действие:** Кораксан действует только на снижение ЧСС благодаря селективной и специфической ингибции ионных токов I₁ синусового узла, контролирующей спонтанную диастолическую деполаризацию синусового узла и частоту сердечных сокращений. Кораксан снижает ЧСС в зависимости от дозировки и обеспечивает высокую антиишемическую и антиангинальную эффективность.

Кораксан:

- устраняет приступы стенокардии¹
- улучшает переносимость физических нагрузок^{2,3}
- снижает риск коронарных осложнений^{4,5}
- достоверно уменьшает риск госпитализаций и смерти от ХСН⁶

Независимо от предшествующей терапии!



Регистрационный номер ЛС-000885 от 18.08.2010



115054, Москва, Павелецкая пл., д. 2, стр. 3.
Тел.: (495) 937 07 00; факс: (495) 937 07 01.

на правах рекламы

1. Tardif J.C. et al. *Eur Heart J.* 2005;26:2529-2536.
2. Borer J.S. et al. *Circulation.* 2003; 107:817-823.
3. Tardif J.C. et al. *Eur Heart J.* 2008; 29 (suppl) 386.
4. Fox K. et al. *Lancet on line.* 31 August, 2009.
5. Fox K. et al. *European Heart Journal doi:* 10.1093/eurheartj/ehp358.
6. Swedberg K., Komajda M., Bohm M. et al. Ivabradine and outcomes in chronic heart failure (SHIFT): a randomised placebo-controlled study. *Lancet.* 2010;376: 875-885.

1 таблетка
2 раза в сутки

7 мс ($p=0,01$), а в подгруппе, получавшей атенолол, ED повысилась на 45 мс ($p=0,001$). Различие между подгруппами в отношении ED было статистически значимым ($p=0,002$); цСАД и цДАД снижались у больных обеих подгрупп, хотя логичным было бы ожидать более значимой динамики этих показателей в подгруппе атенолола вследствие его антигипертензивного действия. Добавление к терапии ивабрадина приводило к достоверному снижению цИА-ЧСС75, тогда как в подгруппе атенолола через 6 нед терапии индекс прироста давления в аорте практически не менялся. И лишь через 12 нед терапии атенололом у больных ИБС, перенесших ИМ, индекс прироста достоверно снижался, все же оставаясь выше в сравнении с таковым у больных, получавших ивабрадин с атенололом (соответственно 23 и 16 м/с; $p=0,001$).

Снижение цИА-ЧСС75, увеличение времени до появления отраженной волны объясняются неодинаковым влиянием препаратов на фазы сердечного цикла и прежде всего на продолжительность систолы [14]. Подтверждением тому явилась разнонаправленная динамика интегрального показателя систолической площади под кривой «пульсовое давление–время» (PTI-sis), который на любом этапе лечения уменьшался в группе ивабрадина, но увеличивался в группе атенолола.

Более выраженное удлинение систолы ЛЖ на фоне атенолола иллюстрирует также достоверное увеличение продолжительности сердечного выброса (ED) при снижении этого показателя к 12-й неделе в подгруппе сочетанной терапии ивабрадином и атенололом.

Таким образом, ивабрадин при практически таком же, как на фоне атенолола, удлинении сердечного цикла приводил к смещению момента наложения центральной и отраженной волн в сторону диастолы и уменьшению цИА-ЧСС75.

Кроме уточнения фактов, в определенной степени проясняющих причины незначительного влияния атенолола на параметры центрального контура ПВ, результаты нашего исследования позволяют предположить, что антиангинальные и антиишемические эффекты ивабрадина обусловлены не только снижением ЧСС, но и особенностями влияния на параметры центрального АД и отраженной волны. Уменьшение цСАД и отсутствие значимого влияния на продолжительность систолы ЛЖ, зарегистрированные на фоне лечения ивабрадином, способствуют уменьшению потребности миокарда в кислороде, а увеличение продолжительности диастолы – улучшению его кровоснабжения. В качестве косвенного подтверждения этого предположения можно рассматривать статистически значимое увеличение коэффициента субэндокардиальной жизнеспособности (SEVR) на фоне лечения ивабрадином.

Литература

1. Chirinos J., Zambrano J., Chakko S. et al. Relation between ascending aortic pressures and outcomes in patients with angiographically demonstrated coronary artery disease // *Am. J. Cardiol.* – 2005; 96: 645–8.
2. Jankowski P. Relation between ascending aortic pressures and outcomes in patients with angiographically demonstrated coronary artery disease // *Am. J. Cardiol.* – 2006; 97: 590–1.
3. Mitchell G., Arnold J., Dunlap M. et al. Pulsatile hemodynamic effects of candesartan in patients with chronic heart failure: The CHARM Program // *Eur. J. Heart Fail.* – 2006; 8: 191–7.
4. Wilkinson I., McEniery C., Cockcroft J. Atenolol and cardiovascular risk: an issue close to the heart // *Lancet.* – 2006; 367: 627–9.
5. Westerhof N., Sipkema P., van den Bos G. et al. Forward and backward waves in the arterial system // *Cardiovasc. Res.* – 1972; 6: 648–56.
6. Westerhof N., O'Rourke M. Haemodynamic basis for the development of left ventricular failure in systolic hypertension and for its logical therapy // *J. Hypertens.* – 1995; 13: 943–52.
7. Laskey W., Kussmaul W. Arterial wave reflection in heart failure // *Circulation.* – 1987; 75: 711–22.
8. Chiu Y., Arand P., Carroll J. Power-afterload relation in the failing human ventricle // *Circ. Res.* – 1992; 70: 530–5.
9. Mulder P., Thuillez C., Camm J. et al. Heart rate slowing for myocardial dysfunction/heart failure: rationale and preclinical studies. Heart rate slowing by If current inhibition // *Adv. Cardiol.* – 2006; 43: 97–105.
10. Van Bortel L., Struijker-Boudier H., Safar M. Pulse pressure, arterial stiffness, and drug treatment of hypertension // *Hypertension.* – 2001; 38: 14–21.
11. Law M., Morris J., Wald N. Use of blood pressure lowering drugs in the prevention of cardiovascular disease: meta-analysis of 147 randomized trials in the context of expectations from prospective epidemiological studies // *BMJ.* – 2009; 338: 1665–83.
12. Williams B. Central aortic pressure and clinical outcomes // *J. Hypertens.* – 2009; 27: 1123–25.
13. Акчури П.С., Васюк Ю.А., Карпов Ю.А. и др. Национальные рекомендации по диагностике и лечению стабильной стенокардии // *Кардиоваск. тер. и профилактика.* – 2008; 7 (6) Приложение 4: 1–42.
14. Williams B., Lacy P.S., Thom S.M. et al. The CAFE Investigators, CAFE Steering Committee and Writing Committee. 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: 1213–25.

EFFECTS OF IVABRADINE AND ATENOLOL ON THE PARAMETERS OF CENTRAL AND PERIPHERAL PULSE WAVE CONTOURS IN PATIENTS WITH PRIOR MYOCARDIAL INFARCTION

A. Shavarov, G. Kiyakbaev, L. Ezhova, Professor Zh. Kobalava, MD
Peoples' Friendship University of Russia, Moscow

The trial including 40 patients (mean age 63 years) with angina on exertion and postinfarct cardiosclerosis compared the effects of ivabradine and atenolol on central blood pressure and the characteristics of a reflected wave. By comparatively reducing heart rate, atenolol and ivabradine were found to multidirectionally alter cardiac output duration and subendocardial viability ratio.

Key words: ivabradine, heart rate, pulse wave.