

ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ НАУЧНОЕ
УЧРЕЖДЕНИЕ
«ТОМСКИЙ НАЦИОНАЛЬНЫЙ ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКИЙ
МЕДИЦИНСКИЙ ЦЕНТР РОССИЙСКОЙ АКАДЕМИИ НАУК»
НАУЧНО-ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКИЙ ИНСТИТУТ КАРДИОЛОГИИ

На правах рукописи

Цой Екатерина Игоревна

**ЭФФЕКТИВНОСТЬ ПРИМЕНЕНИЯ ПОЛИПРЕНОЛОВ ПРИ
ОСТРОМ КОРОНАРНОМ СИНДРОМЕ**

14.01.05 – кардиология (медицинские науки)

ДИССЕРТАЦИЯ

на соискание ученой степени кандидата медицинских наук

Научный руководитель: доктор медицинских наук,
Вышков Евгений Викторович

Томск – 2021

СОДЕРЖАНИЕ:

ВВЕДЕНИЕ.....	3
ГЛАВА I. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ.....	11
1.1 Полиизопреноиды.....	14
1.2 Мевалонатный цикл.....	16
1.3 Долихолфосфатный цикл.....	18
1.4 Полипренолсодержащие биологически активные и лекарственные препараты.....	20
ГЛАВА II. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ.....	31
2.1 Объект исследования.....	31
2.2 Методы исследования.....	35
2.3 Статистическая обработка материала.....	47
ГЛАВА III. РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ.	19
ГЛАВА IV. ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ	66
ВЫВОДЫ.....	77
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ.....	78
СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ.....	79
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ.....	81

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность

Как известно, в настоящее время в комплексной терапии больных с острым коронарным синдромом одним из основных компонентов является гиполипидемическая терапия. Согласно национальным и европейским рекомендациям, для достижения целевых уровней холестерина и липопротеинов низкой плотности (ЛПНП) требуется назначение статинов в высоких дозировках [1]. Однако, учитывая гепатотоксичность указанных препаратов, высокие дозы аторвастатина и розувастатина до 2% случаев вызывают бессимптомное повышение уровня трансаминаз более чем в 3 раза, что является показанием к снижению дозировки или полной отмене препарата [2, 3]. В последние годы активно изучается принципиально новый класс липидснижающих, гепатопротекторных и противовоспалительных препаратов растительного происхождения, включающих полиизопреноидные длинноцепочечные спирты – полипренолы, в частности, лекарственный препарат Ропрен [4, 5]. Полипренолы, попадающие в организм человека извне, с помощью специфического фермента *СRB5A3* редуктазы преобразуются в долихолы [6, 7], тем самым способствуя восполнению дефицита последних в органах и тканях. Долихол хранится в каждой клетке, в том числе и в гепатоцитах, в фосфорилированном виде и дефосфорилированной свободной форме. Роль долихолфосфата очень подробно изучается, так как он участвует в N-связанном гликозилировании белков и имеет большое значение для функционирования клетки [8, 9, 10]. Долихолы играют важную роль в поддержании правильного липидного состава мембран: располагаются внутри фосфолипидного бислоя мембран, определяют и модифицируют их текучесть, стабильность и проницаемость. Результаты исследований показали важную роль долихолов при нарушении холестеринового обмена, когда наблюдается высокая аккумуляция холестерина в различных

органах, что взаимосвязано с повышением концентрации долихолфосфата в результате ингибирования его транспорта из эндоплазматического ретикулула в лизосомы. Таким образом, растительный полипиренол может быть использован для заместительной профилактики и терапии нарушений в долихолфосфатном цикле.

Препарат отечественного производства Ропрен содержит полипиренолы, выделенные по оригинальной методике из хвои европейской ели [11]. Согласно инструкции, он зарегистрирован для лечения заболеваний печени: жировая дистрофия печени различной этиологии, гепатит, цирроз печени (в комплексной терапии), токсические поражения печени (алкогольные, наркотические, лекарственные). Этот препарат нормализует процессы окислительного фосфорилирования на уровне клеточного метаболизма, способствует восстановлению мембран гепатоцитов путем конкурентного ингибирования перекисных процессов, в печени метаболизируется в долихол, участвующий в гликозилировании мембранных белков и образовании гликопротеинов. Кроме гепатопротекторного эффекта у Ропрена доказана нейропротективная эффективность, в частности получены хорошие результаты при использовании этого препарата при алкогольном психозе [12], энцефалопатии на фоне алкогольного цирроза печени [13], церебропротекторные и энергостабилизирующие эффекты при ишемических повреждениях головного мозга [14, 15], в том числе у больных с деменцией Альцгеймеровского типа с улучшением когнитивных функций [16]. Экспериментальные данные, полученные на модели инфаркта миокарда, которая вызывалась у животных перевязкой левой коронарной артерии, указывают на то, что Ропрен обладает выраженным противоишемическим действием в профилактическом и постинфарктном режиме. Он достоверно снижает частоту возникновения экспериментального инфаркта миокарда (ЭИМ) у животных по сравнению с контролем (препарат Милдронат), способствует уменьшению площади очага некроза миокарда, улучшает коронарный кровоток в 3 раза в постинфарктный период, по сравнению с контролем. Он также способствует повышению

сократительной активности миокарда в постинфарктный период, нормализации внутрижелудочковой проводимости и не влияет на нарушения со стороны атриовентрикулярной проводимости сердечно-сосудистой системы. Профилактическое введение препарата Ропрен оказывало кардиопротективное действие и препятствовало развитию оксидативного стресса, уменьшало примерно в 2 раза степень цитолитических изменений кардиомиоцитов. Наблюдалось достоверное снижение активации свободно-радикальных реакций и повышение уровня антиоксидантной защиты миокарда. (Отчет ФГУН НИИ Токсикологии, СПб.2007). Получены положительные данные в ходе острого опыта на открытом мозге наркотизированных животных, при кратковременном пережатии артериальных сосудов 1-й, 2-й, 3-й и 4-й генераций (кратковременная окклюзия или пережатие сосуда), чтобы оценить действие на мозговое кровообращение, в сравнении с контролем (препараты Глиатилин, Мексидол, Энцефабол) (Отчет ФГУН НИИ Токсикологии, СПб.2008).

Поэтому есть все основания предполагать, что Ропрен может улучшить течение острого инфаркта миокарда в клинике в результате уменьшения ишемического повреждения миокарда, улучшения функции печени и головного мозга.

Цель исследования:

Изучить влияние полипrenoлов в виде препарата «Ропрен» на клинические и биохимические показатели у пациентов с острым коронарным синдромом.

Задачи исследования:

1. Изучить влияние Ропрена на показатели функции печени у больных с острым коронарным синдромом;
2. Изучить влияние Ропрена на развитие тревоги и оценить действие на когнитивные функции у больных острым коронарным синдромом;
3. Изучить влияние Ропрена на липидный спектр у больных с острым коронарным синдромом на фоне традиционной терапии статинами;

4. Изучить влияние Ропрена на частоту и выраженность повреждения миокарда при стентировании коронарной артерии у пациентов с острым коронарным синдромом;

5. Оценить влияние Ропрена на показатели воспалительной реакции у больных с острым коронарным синдромом;

6. Оценить влияние Ропрена на показатели гемостаза у больных с острым коронарным синдромом.

Научная новизна

Впервые обнаружен гепатопротекторный эффект полипренол-содержащего препарата Ропрена у пациентов с острым коронарным синдромом, получающих статины в виде профилактики повышения АСТ/АЛТ, что позволяет проводить более полноценную терапию статинами.

Впервые показаны анксиолитический, тимолептический и ноотропный эффекты полипренол-содержащего препарата Ропрена у пациентов с острым коронарным синдромом.

Впервые обнаружена противовоспалительная активность полипренол-содержащего препарата Ропрен у пациентов с острым коронарным синдромом в виде снижения уровня интерлейкина-6 через 2 месяца терапии.

Впервые обнаружена антиагрегантная активность Ропрена по адреналин – индуцированной агрегации тромбоцитов.

Теоретическая и практическая значимость:

Обнаруженные положительные эффекты Ропрена при остром коронарном синдроме – гепатопротекторный, противовоспалительный, анксиолитический, тимолептический и ноотропный – делают целесообразным назначение этого препарата в комбинации со стандартной терапией. Это позволит улучшить клиническое течение заболевания, в частности, психологическое состояние пациентов.

Согласно официальной инструкции Ропрен позиционируется как гиполипидемический препарат, но его гиполипидемическая активность, не подтвержденная в настоящем исследовании, а также обнаруженная в настоящем исследовании антиагрегантная активность требуют дополнительного подтверждения.

Методология и методы исследования

С целью достижения поставленных в данной работе целей проводилось исследование, включающее госпитальный и амбулаторный этапы наблюдений. Также была изучена отечественная и зарубежная литература по соответствующей проблеме.

За время исследования было выбрано и обследовано 68 пациентов. Оценивались биохимические показатели крови, проводился опрос согласно заявленным шкалам у пациентов с острым коронарным синдромом. Основной задачей амбулаторного этапа являлась оценка гепатопротективного действия исследуемого препарата и возможность назначать большую дозировку статинов со снижением количества случаев уменьшения дозы/отмены препарата.

Основные положения, выносимые на защиту:

1. У пациентов с острым коронарным синдромом на фоне терапии аторвастатином 40 мг в день препарат Ропрен при 2-х месячной терапии обеспечивает гепатопротекторный эффект в виде уменьшения частоты 3-х кратного повышения выше верхней границы нормы АСТ/АЛТ, что позволяет реже отменять статин или уменьшать его дозу;

2. Полипренолсодержащий препарат Ропрен у пациентов с острым коронарным синдромом обладает противовоспалительным эффектом, который проявляется снижением уровня интерлейкина-6 через 2 месяца терапии;

3. Полипренолсодержащий препарат Ропрен при 2-х месячном курсе терапии улучшает психический статус у пациентов с острым коронарным

синдромом в виде уменьшения уровня тревоги и депрессии, а также улучшения когнитивных функций;

4. Полипренолсодержащий препарат Ропрен при 2-х месячном курсе терапии обеспечивает снижение адреналин-индуцированной агрегации тромбоцитов с учетом нормальных показателей агрегации в контрольной группе на фоне приема аспирина.

Степень достоверности результатов.

Высокая степень достоверности полученных результатов обусловлена широким спектром проведенных клинических и лабораторных исследований и стандартных опросников, соответствием дизайна исследования поставленным целям и задачам. Выводы, положения и рекомендации, сформулированные в диссертации, основаны на фактических данных, полученных в рандомизированном, двойном слепом, плацебо-контролируемом исследовании. Анализ проводился с использованием современных методов статистической обработки.

Апробация материалов диссертации.

Материалы диссертации доложены и обсуждены на российских и международных конференциях: на VII Съезде кардиологов СФО «Будущее - за пациентоориентированной кардиологией» совместно с VII Всероссийской научно-практической конференцией «Актуальные вопросы внутренней патологии. Дисплазия соединительной ткани» (Омск, 2017); VII Международном конгрессе «Кардиология на перекрестке наук» (Тюмень, 2017); Всероссийской научно-практической конференции с международным участием «Актуальные проблемы дислипидемий и атеросклероза» (Кемерово, 2017); Конгрессе «Frontiers in CardioVascular Biology» (Австрия, Вена, 2018); VII Евразийском конгрессе кардиологов (Узбекистан, Ташкент, 2019)

Публикации

По теме диссертации опубликовано 9 научных работ, из них 2 статьи в рецензируемых журналах перечня ВАК Минобрнауки России, 2 тезиса в сборниках тезисов Всероссийских конференций, 2 тезиса в сборниках Зарубежной конференции, получены патенты на изобретения № RU 2662062 C1 «Способ гиполипидемической терапии больных острым коронарным синдромом»¹⁾, № RU 2702127 C1 «Лекарственное средство, фармацевтическая композиция, активный ингредиент фармацевтической композиции и способ лечения когнитивных нарушений больных острым инфарктом миокарда», № RU 2702128 C1 «Лекарственное средство, фармацевтическая композиция, активный ингредиент фармацевтической композиции и способ лечения тревоги и депрессии у больных острым инфарктом миокарда», № RU 2708233 C1 «Активный ингредиент фармацевтической композиции, применяемой для лечения тревоги и депрессии у больных острым инфарктом миокарда». Протокол исследования и его результаты зарегистрированы на сайте Clinicaltrials.gov под названием «POLYNCOR» (№ NCT03122340).

Личный вклад

Автор настоящего исследования принимала непосредственное участие в разработке дизайна исследования и регистрации его на сайте Clinicaltrials.gov. Автор самостоятельно рандомизировала, курировала и обследовала всех 68 включенных в исследование пациентов. Затем автор лично проводила follow-up визиты, анкетирование пациентов, заполняла регистрационные карты пациентов, сформировала и заполнила базу данных, провела статистическую обработку и анализ полученных материалов, и приняла участие в формулировке выводов.

Структура и объем диссертации

Работа изложена на 93 страницах машинописного текста, состоит из введения, 4 глав, выводов, практических рекомендаций, списка литературы.

Диссертация иллюстрирована рисунками, содержит таблицы. Список литературы включает 118 источников (37 отечественных и 81 иностранных).

ГЛАВА I. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

В настоящее время сердечно – сосудистые заболевания, в частности ишемическая болезнь сердца (ИБС), являются основной причиной смерти и инвалидизации в мире. И, несмотря на эффективное и качественное оказание медицинской помощи пациентам с острым коронарным синдромом (ОКС), летальность остается высокой [ВОЗ, 2015 г.]. В последние десятилетия активно изучается роль нарушения липидного обмена (атерогенная дислипидемия) и, как следствие, атеросклероза в развитии и прогрессировании ИБС, т.к. несмотря на интенсивное лечение, количество этих больных увеличивается [17].

На сегодняшний день атеросклероз считается мультифакториальным заболеванием и существует большое количество патогенетических теорий и гипотез его развития, но наибольшее признание получила липидно – инфильтрационная теория, разработанная Н.Н. Аничковым еще в 1913 году [18]. Согласно этой теории, гиперхолестериновая диета приводит к инфильтрации интимы липидами, происходит постепенное увеличение объема сформировавшейся атеросклеротической бляшки, что, в конечном итоге, способствует ее нестабильности и разрыву с последующим тромбообразованием *in situ* [19].

Несмотря на длительное течение атеросклероза, тромботические осложнения возникают внезапно и часто без предшествующих симптомов. До сих пор активно изучаются вопросы о механизмах, объясняющих резкий переход от стабильной ишемической болезни сердца или бессимптомного атеросклероза к острому коронарному синдрому. Острый коронарный синдром (ОКС) включает инфаркт миокарда без подъема сегмента ST (NSTEMI), нестабильную стенокардию, инфаркт миокарда с подъемом сегмента ST (STEMI) и инфаркт миокарда с необструктивными коронарными артериями (MINOCA) [20].

Ишемическая болезнь сердца составляет около 8 миллионов смертельных случаев в год во всем мире [21]. Однако в последние годы наблюдается снижение смертности, увеличение ОКС без подъема сегмента ST и снижение инфаркта миокарда с подъемом сегмента ST, на который приходится примерно треть всех ОКС. Этот сдвиг произошел из-за продолжающегося широкого использования высокочувствительного тропонина, изменения профиля факторов риска у пациентов с ОКС, более молодой возраст и широкое использование статинов, наряду с увеличением сахарного диабета, метаболического синдрома и хронической болезни почек [22].

Наиболее общий механизм развития ОКС представляется разрывом атеросклеротической бляшки, приводящий к частичной или полной окклюзии коронарной артерии является. Пациенты с полной окклюзией представляют обычно группу со STEMI, с частичной обтурацией – как правило, NSTEMI [23].

Определенные анатомические характеристики атеросклеротической бляшки повышают вероятность ее разрыва и приводят к ОКС. Наличие тонкой фиброзной покрышки, большого липидного ядра с многочисленными воспалительными клетками, обильное производство матричных металлопротеиназ и относительное отсутствие гладких мышц повышают вероятность разрыва бляшки [24]. Также выделяют факторы риска, которые способствуют нестабильности, такие как: системные воспалительные изменения, гиперреактивность тромбоцитов и протромботические состояния, гиперкоагуляция от курения, обезвоживания, инфекции, малигнизации и т. д. облегчают этот процесс [25].

Неотложная реперфузионная терапия в инфаркт-связанной коронарной артерии способствует уменьшению размера инфаркта и снижению смертности. Реперфузия может проводиться как фармакологически с использованием тромболитиков, так и механически с помощью чрескожного вмешательства [26].

На основании этого, профилактика сердечно – сосудистых заболеваний (как первичная, так и вторичная) должна быть направлена на снижение или устранение факторов риска, в частности, снижение уровня холестерина, а

именно холестерина липопротеидов низкой плотности (ЛПНП), который в настоящее время рассматривают как независимый предиктор атеросклероза [27]. С целью профилактики, согласно рекомендациям европейского общества кардиологов, для достижения целевых уровней холестерина и ЛПНП требуется назначение ингибиторов ГМГ-КоА редуктазы (статинов) в высоких дозировках [20, 1].

В нескольких крупных клинических испытаниях холестерин липопротеинов низкой плотности (ЛПНП) был определен одним из основных предикторов ишемической болезни сердца. Увеличение ЛПНП на каждые 0,78 ммоль/л может увеличивать относительный риск развития ИБС на 30% [28]. Ингибиторы ГМГ-КоА редуктазы, считаются препаратами первого ряда для профилактики и лечения атеросклероза ввиду их выраженного эффекта снижения ХС ЛПНП [29].

По рекомендации АСС/АНА рекомендовано контролировать уровни аланина трансаминазы (АЛТ) исходно, в начале приема статинов.

В 0,5 – 2% случаев проявляется гепатотоксический эффект высоких доз аторвастатина и розувастатина в виде бессимптомного повышения уровня трансаминаз более чем в 3 раза, что требует снижения дозировки или полной отмены препарата [30].

Характер повреждения печени от антигиперлипидемий обычно гепатоцеллюлярный или смешанный по природе с редкими случаями чисто холестаза [31]. Предлагаемые механизмы гепатотоксичности варьируют в зависимости от препарата и включают воздействие на систему цитохрома Р-450, нарушение транспорта желчных кислот, иммуноопосредованное воспаление в ответ на препарат или его метаболиты, иммуноопосредованный апоптоз (фактор некроза опухоли и окислительный стресс), вызванный внутриклеточным повреждением [32].

В связи с этим в последние годы изучается новый класс растительных препаратов, обладающих плейотропным эффектом: липидснижающим, гепатопротекторным, нейропротективным, противовоспалительным и рядом

других эффектов [33]. Это препараты, содержащие активное вещество – полипренол, который в живом организме представлен активным метаболитом – долихолом, участвующим в жизненно необходимом цикле, называемом долихофосфатным.

1.1 Полиизопреноиды

Полиизопреноиды – это изопреноидные липиды природного происхождения, являющиеся структурной единицей мембраны эукариотической клетки [34]. Поиски полипренолов начались со случайного обнаружения соланезола как убихинон-сопровождающего липида в листьях табака, выделенного Rowland R.L. et al. [35]. Они были обнаружены у бактерий, грибов, растений в начале 1960х годов учеными Pennock, Hemming и Morton [36, 37], а начало их изучения положено Behrens и Leloir в 1970 году [38]. В настоящее время выделяют полипренол и его производные: долихолы, производные эфиров полипренола, полипрениламины, оксиды полипренолов, другие производные полипренолов (ароматические полипренолы, полипренолбромид, полипренолсульфат и др.). Наибольший интерес представляет производное полипренола – долихол [39]. Роль долихола и полипренола в организме изучалась длительно и первое наиболее полное описание этому процессу дали Rip et al. в 1985 году [40]. Они относятся к той же группе соединений, что и каротин, ретинол (витамин А), убихинон (коэнзим Q) и отличаются от них длинной изопреноидной цепью и отсутствием циклических соединений. Молекула полиизопреноидов состоит более чем из 100 изопреновых остатков, соединенных по типу «голова-хвост» с гидроксильной группой на одном конце (альфа-остаток) и атомом водорода на другом (омега-остаток). Наиболее распространенная форма, альфа-насыщенный полипренол (долихол), присутствует во всех тканях и большинстве мембран органелл эукариотических клеток. Он играет роль липидного носителя для предшественника гликана на ранних стадиях N-гликозилирования [41] (рисунок 1). В организме человека долихол представляет собой длинную гидрофобную молекулу, содержащую 22

пятиуглеродных остатка, которая пронизывает липидный бислой более трех раз [42]. Его активный метаболит – долихолфосфат (DolP), играет ключевую роль в биосинтезе N – связанных гликопротеинов, участвуя в так называемом долихофосфатном цикле. Высокая гидрофобность полиизопреноидной цепи обуславливает мембранную локализацию полипренолов и долихолов. Однако, в различных организмах концентрация последних в тех или иных органеллах различна. В печени млекопитающих, например, наибольшее содержание долихолов в лизосомах, комплексе Гольджи и плазматической мембране [43]. В клетках растений самое высокое содержание полипренолов было обнаружено в хлоропластах. Последние исследования, в частности, показали роль растительных полипренолов (среднецепочечных) в определении биофизических характеристик мембраны – ограничивая текучесть, они могут внести новое понимание о фотосинтезе [44, 45]. Ввиду своих свойств молекула долихола локализуется в центральной гидрофобной части мембраны почти параллельно границе раздела липидного бислоя между его жирными ацильными фрагментами, а головная и хвостовая группы расположены ближе к внутренней части бислоя. Фосфатная же головная группа закорена на бислое, что обуславливает перпендикулярную конформацию молекулы [46].

Альфа-насыщенный полипренол (долихол) является конечным продуктом мевалонатного цикла и цепью последующих каталитических реакций [47] (рисунок 2).

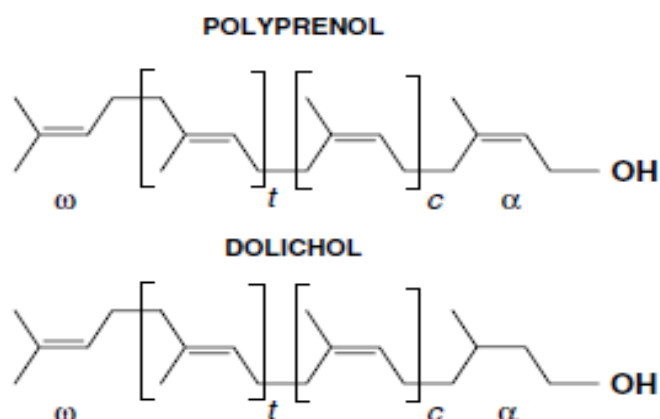


Рисунок. 1 Строение полипренола и долихола [41]

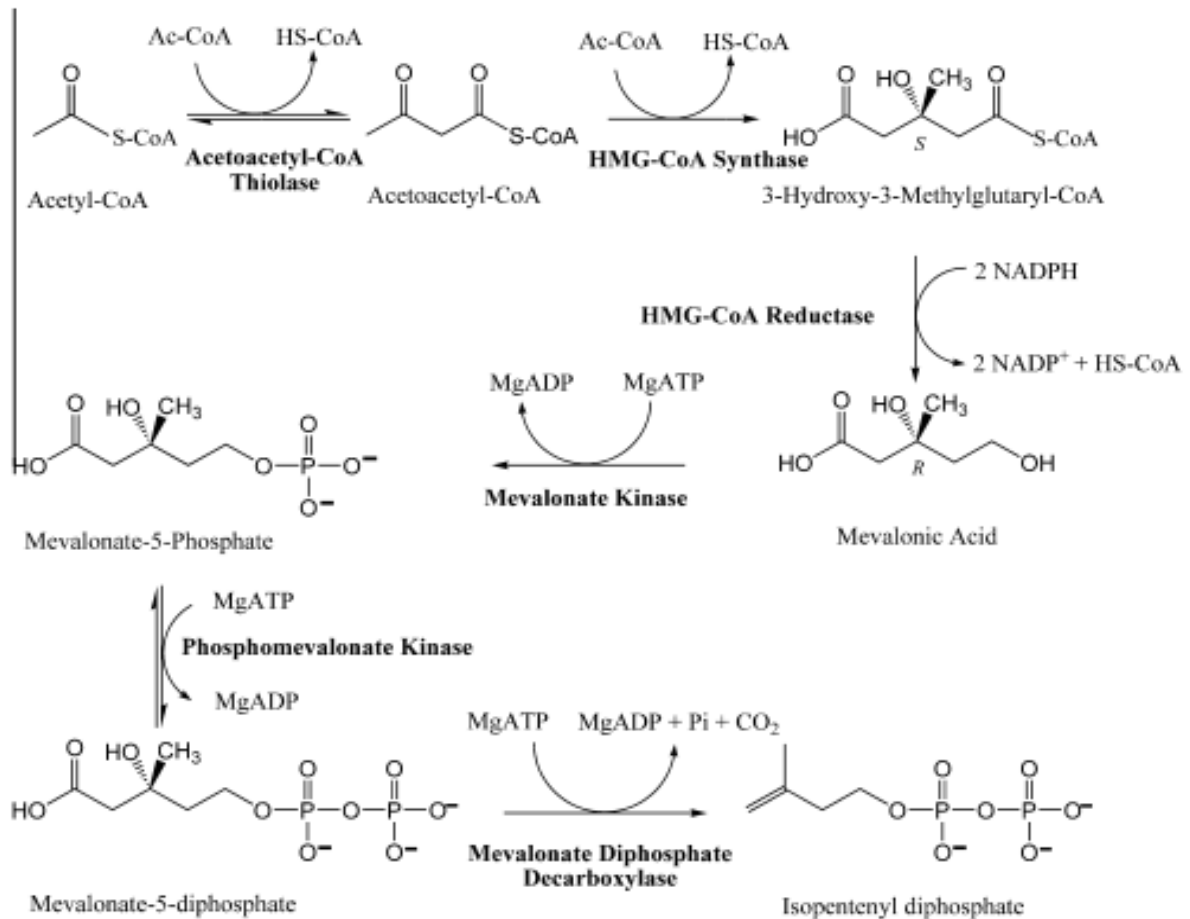


Рисунок. 2 Мавалонатный цикл [47]

1.2 Мевалонатный цикл

Изопреноиды являются группой функционально разнообразных комплексов, включающих по крайней мере 50000 различных структур, главным образом идентифицированных в растениях и бактериях [48]. У животных мевалонатный путь – это продуцирование различных изопреноидов, таких как холестерин, долихол, гем А и убихинон, вовлеченные в мембранную биогенетику, синтез гликопротеина и перенос электронов [49]. Торможение синтеза мевалонатного пути оказывает негативное влияние на рост клеток [50, 51] и посттрансляционные белковые модификации, участие в которых принимают фарнезил и геранилгеранил [52, 53]. Так, статины, изменяющие различные процессы в мевалонатном пути, используются для снижения уровня холестерина и его фракций [54].

Путем многочисленных биохимических реакций с участием нескольких

ферментов происходит образование нескольких промежуточных продуктов, которые дают отдельные ветви синтеза, в том числе полипренилфосфата, приводящего к образованию полипренолов и долихолов [55]. Точные механизмы реакций, приводящих к данному образованию, до сих пор полностью не изучены [56].

Существует также другой путь биосинтеза изопреноидов – метилэритритолфосфатный путь (немевалонатный путь). Ряд бактерий, включая *Escherichia coli*, фотосинтетические цианобактерии пользуются данным путем биосинтеза изопреноидов [57].

В результате, мевалонатный путь образования конечных соединений в виде холестерина, долихола, убихинона и др. является наиболее изученным и превалирует над другими, немевалонатными путями (рисунок 3).

Один из конечных продуктов этого пути (долихолфосфат) в последующем принимает участие в не менее важном долихолфосфатном цикле, в результате которого образуются гликопротеины, являющие неотъемлемой частью различных биологических структур.

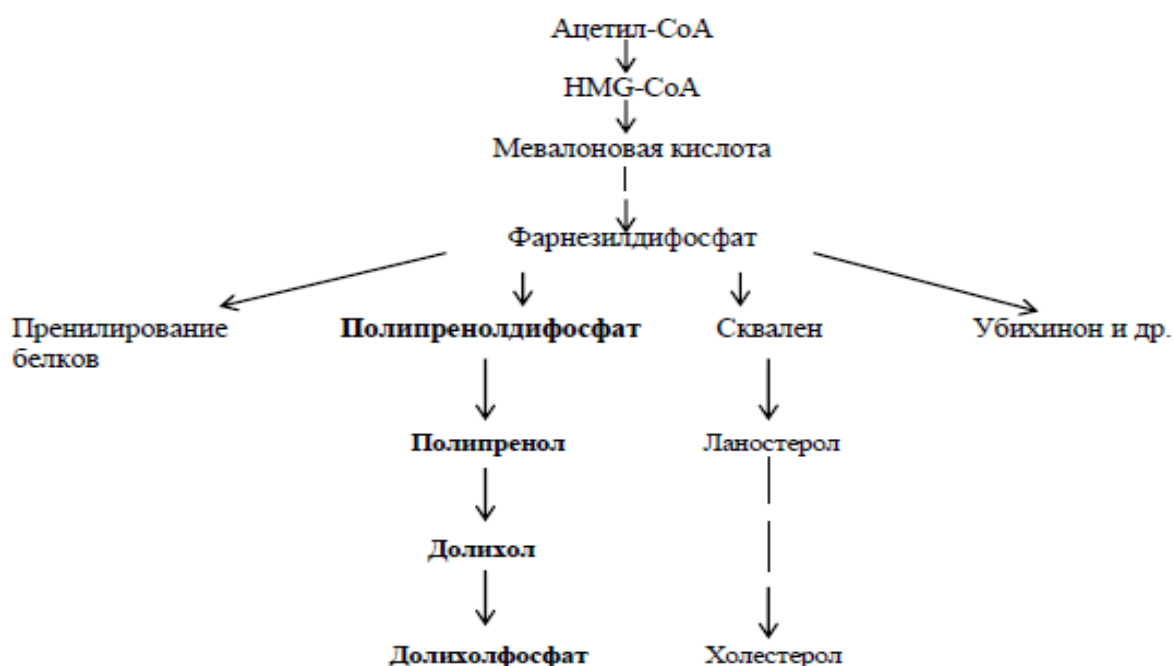


Рисунок. 3 Мевалонатный путь

1.3 Долихолфосфатный цикл

Данный цикл протекает на мембране шероховатого эндоплазматического ретикула, где молекула DoIP является своего рода остовом, на котором происходит сборка олигосахаридной цепочки, которая в последующем взаимодействует с пептидом, в результате чего образуется гликопротеин (N-гликозилирование) и высвобождается DoIP, повторно участвующий в цикле [58] (рисунок 4, рисунок 5).

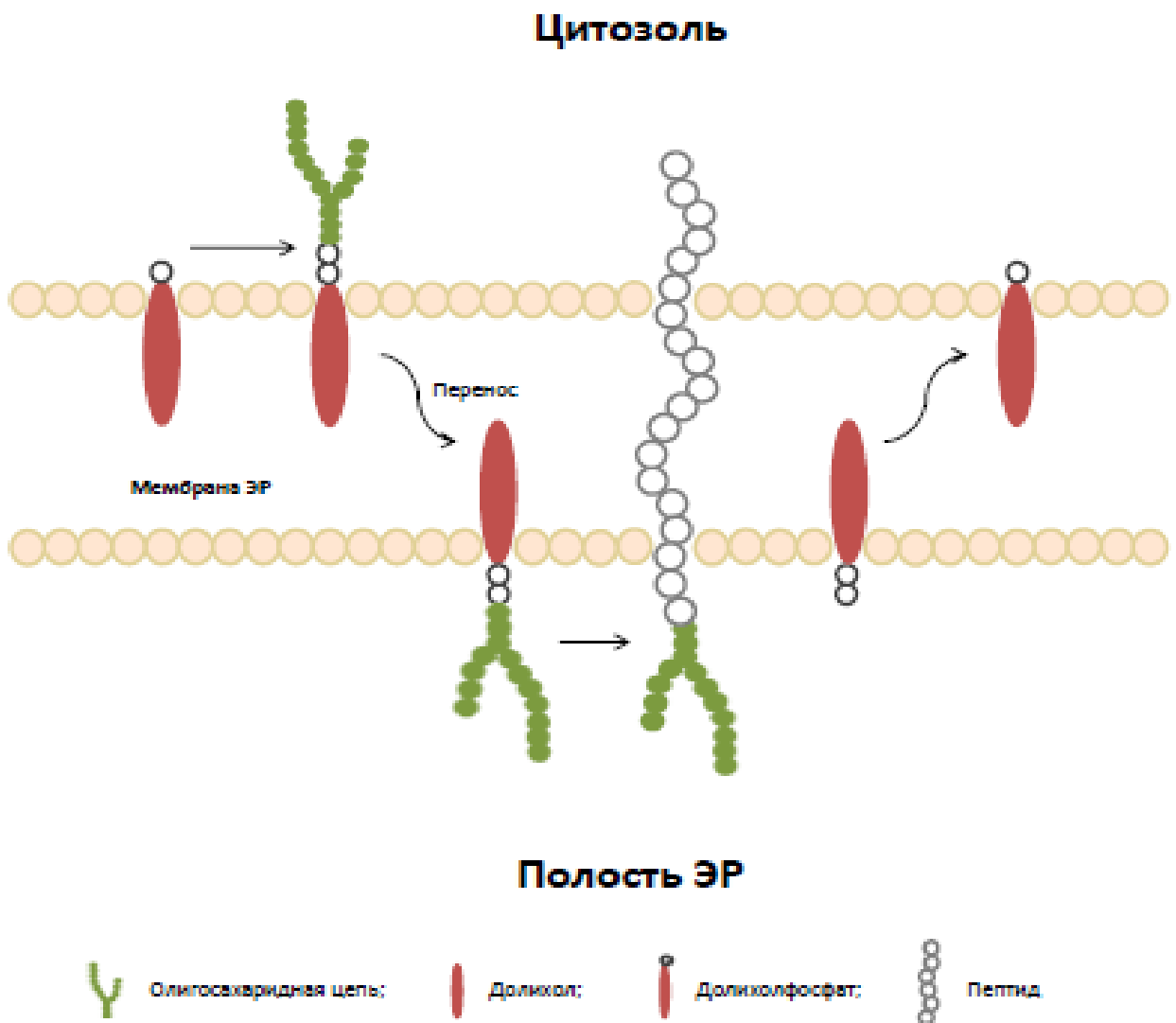


Рисунок. 4 Долихолфосфатный цикл

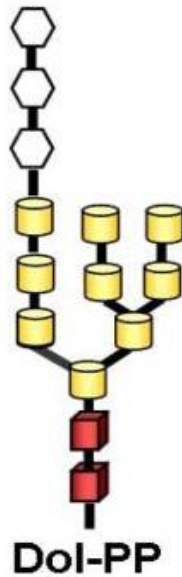


Рисунок 5. Олигосахаридная цепочка, связанная с долихолдифосфатом [58]

Ранее считалось, что N-гликозилирование было уникальным для эукариотических организмов. Однако эта идея была опровергнута.

Пути N-гликозилирования в различных организмах подобны и включают пошаговую сборку сахара, донатором которого является нуклеотид с образованием олигосахаридной цепочки. В последующем она взаимодействует с пептидом, в результате чего образуется гликопротеин.

Долихол и полипренол используются в качестве сахарных перевозчиков для N-гликозилирования во всех организмах.

Образовавшиеся в данном цикле гликопротеины в свою очередь широко представлены в организме в виде антител, рецепторов, гормонов, ферментов и др., а также они играют роль в информационных и энергетических процессах внутри клетки [59]. В последние годы было доказано, что в патогенезе многих заболеваний ведущую роль играют дисбаланс и дефицит гликопротеинов, что чаще обусловлено нарушением процессов гликозилирования белков в долихолфосфатном цикле, а именно нехваткой активного долихолфосфата [60].

На основании этого можно предполагать, что заместительная терапия препаратами, содержащими полипренолы, целесообразна при различных патологиях.

1.4 Полипренолсодержащие биологически активные добавки и лекарственные препараты

В настоящее время на фармацевтическом рынке существует ряд полипренолсодержащих биологически активных добавок (БАД) и один зарегистрированный лекарственный препарат.

Препараты, известные под коммерческими названиями: Гамапрен, Фоспренил, Фортепрен, применяется уже более десяти лет в ветеринарии для лечения преимущественно инфекционных (в том числе вирусных) заболеваний животных [Инструкции к препаратам]. На сегодняшний день доказанная эффективность применения полипренолов и их противовирусный, детоксикационный, гепатопротекторный эффекты [61, 62], а также способность формирования Th1 и Th2 иммунного ответа посредством стимуляции продукции цитокинов [63] показывает высокую эффективность при лечении широкого круга заболеваний.

В исследовании иммуномодулирующей активности полипренолфосфатов целью явилось изучение противогерпетической и цитокин-индуцирующей активности морапренилфосфата (МПФ). Установлена выраженная противовирусная активность МПФ при герпетической инфекции. МПФ в концентрации 400 мкг/мышь существенно увеличивал среднюю продолжительность жизни (СПЖ $14,1 \pm 0,85$, защита 50%; СПЖ в контроле $10,0 \pm 1,31$) белых беспородных мышей, внутрибрюшинно зараженных ВПГ-1 в дозе 100 LD₅₀ при введении препарата по лечебно-профилактической схеме. Таким образом, МПФ, введенный на фоне ВПГ-инфекции, снижает продолжительность продукции IL-1 и TNF, увеличивает продолжительность и интенсивность продукции IL-12 и сдвигает на более поздние сроки пик продукции IL-4, что в результате позволяет ускорить развитие протективного иммунного ответа и повысить выживаемость животных [61-63].

Также стоит отметить, что в некоторых исследованиях последних лет показана противоопухолевая активность терпеноидов [64, 65], содержащихся в биологически активных добавках Феокарпин и, в особенности, Абисилин [66].

В ряде исследований выявлен противовоспалительный эффект полипренолов [56].

Известно, что в основе терапии воспалительных процессов лежит фармакологическая коррекция воспалительной реакции организма. Так как противовоспалительные препараты стероидного и нестероидного происхождения, обладают различным побочным действием, в связи с чем их применение представляется не всегда эффективным и недостаточно безопасным. Это обуславливает поиск перспективных противовоспалительных средств, растительного происхождения, которые могут быть лишены подобных недостатков. Имеются также данные о наличии противовоспалительной активности у ряда экстрактов, полученных из растений Сибири.

Ранее было показано, что полипренолы, полученные из различных растительных источников, обладают иммуномодулирующей и противовирусной активностью, что запустило разработку и внедрение в практическую ветеринарную медицину таких препаратов, как фоспренил и гамапрен.

В исследовании противовоспалительных свойств фосфорилированных полипренолов (ФП), выделенных из хвои сибирской сосны, показаны противовоспалительные и бронхолитические свойства у ФП, полученные на нескольких моделях:

- по степени ингибиции активности ферментов 5-липоксигеназы и 15-липоксигеназы;
- при изучении отеков лапы крысы, индуцированных каррагинаном или полным адьювантом Фрейнда (ПАФ);
- при исследовании бронхолитической активности *in vitro* на моделях гистамин-, ацетилхолин- и антиген-индуцированной контрактуры гладких мышц изолированной трахеи морской свинки.

В качестве источника ФП использовали препарат Фоспренил, содержащий 4 мг полипренилфосфата натрия в 1 мл.

По результатам исследования выявлено, что ФП оказывал выраженное ингибирующее действие на активность 5-липоксигеназы нейтрофилов

периферической крови здоровых доноров. Таким образом, ФП растительного происхождения являются активными ингибиторами обеих липоксигеназ.

Для изучения противовоспалительных эффектов ФП были использованы традиционные модели острого экссудативного воспаления — отеки лап крыс, индуцированные каррагинаном и ПАФ. На модели каррагинан-индуцированного отека ФП оказывает противовоспалительное действие, которое по степени выраженности уступает эффекту индометацина — препарата сравнения. Аналогичный эффект выявлен и на модели ПАФ-индуцированного отека.

Установлено, что на модели гистамин-индуцированной контрактуры ГМП трахеи морской свинки ФП проявляет выраженную бронхолитическую активность в дозах 100 мкг/мл и 200 мкг/мл — торможение сокращения составило 55,6 и 40,8% соответственно. Таким образом, на моделях бронхоспазма *in vitro* на морских свинках наиболее выраженной бронхолитической активностью ФП обладает в дозе 100 мкг/мл. Полученные подтверждают ранее выявленную способностью ФП выступать в качестве физиологического контррегулятора MIF (фактора ингибиции миграции макрофагов) – важнейшего провоспалительного цитокина, играющего ведущую роль в патогенезе системного воспалительного ответа и сепсиса. Показано, что при экспериментальных инфекциях, вызванных вирусом клещевого энцефалита и вирусом простого герпеса, ФП выступал в качестве антагониста MIF [30].

Еще одна группа БАД – Олеопрены также доказали свою эффективность в отношении гепатопротективного, гиполипидемического и противоопухолевого действий. Помимо этих эффектов, проведенное в 2010 году исследование выявило стойкую клиническую ремиссию у пациентов с легким и умеренным эпизодом депрессии при приеме полипrenoлсодержащей добавки Олеопрен Нейро в 83% случаев. Применение данной БАД у больных с дисциркуляторной энцефалопатией сосудистого генеза показало положительные результаты в виде улучшения когнитивной функции, субъективного состояния и повышения качества жизни [67].

На сегодняшний день единственным зарегистрированным лекарственным

препаратом в России является Ропрен. Его эффективность была доказана в ряде клинических исследований.

Ропрен – первый растительный лекарственный препарат, содержащий полипrenoлы. Он является гепатопротектором нового поколения. Основные отличия препарата «Ропрен» от других гепатопротекторов: восстанавливает глубоко поврежденные гепатоциты, обладает антидепрессивным эффектом, уменьшает выраженность полинейропатий, снижает степень фиброза при коротком курсе лечения.

Ропрен влияет на все уровни регенеративного процесса, что обеспечивает широкий спектр терапевтического действия препарата. Клинические исследования продемонстрировали: выраженные гепатопротекторные свойства, способность улучшать функцию поджелудочной железы, способность восстанавливать функцию периферической и центральной нервной системы.

Ропрен достоверно снижает уровень маркеров цитолиза, ткань печени регенерирует с восстановлением рабочего пула гепатоцитов; снижает уровень диастазы мочи и сахара крови (в том числе и у пациентов с сопутствующим сахарным диабетом 2 типа) свидетельствует о нормализации функции поджелудочной железы. Показания к применению: хронические гепатиты; циррозы печени (с характерной для них портальной гипертензией, энцефалопатией, полинейропатией); жировая дистрофия печени (алкогольная и иные формы), стеатопатиты; токсические поражения печени (алкогольные, наркотические, лекарственные). Фармакологические свойства препарата Ропрен: мембранно – активные свойства, влияющие на текучесть и вязкость мембран; участие в репарации поврежденных мембран; участие в процессах трансформации мембранно-связанных ферментов (белков) за счет изменения вязкости липидного бислоя мембран митохондрий мозга; участие в перераспределении и транспортировке холестерина, фосфолипидов, убихинона и белков в клетках; участие в восстановлении миелиновой оболочки нервов [Инструкция].

В 2010 году было также показано его положительное действие на

когнитивные функции у больных деменцией альцгеймеровского типа на фоне сосудистого поражения головного мозга, в результате чего наблюдалось снижение выраженности деменции и переход ее в более легкую форму. В данном исследовании принималась теория, что регуляция уровня ацетилхолина осуществляется не только с помощью фермента ацетилхолинэстеразы (АХЭ), дефицит которой и наблюдается при болезни Альцгеймера, но также ферментом — бутирилхолинэстеразой (БУХЭ), которая выявлена в сенильных бляшках, фибриллярных клубочках и стенках сосудов (амилоидная ангиопатия). Также, нехватка адренергических импульсов при болезни Альцгеймера коррелирует с развитием депрессии, приводящей к трехкратному увеличению активности моноаминооксидазы (МАО). На основании этих предположений лечение различных нейро-дегенеративных заболеваний побуждает поиск малотоксичных или нетоксичных препаратов двойного действия — ингибиторы АХЭ и БУХЭ, а для лечения болезни Альцгеймера — ингибиторы АХЭ и МАО. В данное клиническое исследование было включено 25 больных в возрасте от 54 до 78 лет. В среднем продолжительность болезни составляла 1,5 года. Курс лечения полипренолсодержащим препаратом составлял 3–4 месяца в дозировке 144 мг в сутки. Для оценки эффективности действия препарата использовали краткую шкалу оценки психического статуса (Mini-mental state examination, MMSE), унифицированную шкалу оценки паркинсонизма, данные электроэнцефалографии (ЭЭГ), биохимические показатели крови, мочи, активность БУХЭ и МАО. До начала лечения 12% больных страдали легкой формой деменции, 36% — умеренно выраженной, 32% — умеренно тяжелой, 20% — тяжелой формами деменции, которым препарат давали в течение 4 месяцев. По результатам исследования выявлена эффективность действия полипренолов на когнитивные функции: у 40% пациентов наблюдалась выраженное улучшение по всем показателям. У 48% больных менее выраженный эффект по психосоматическому статусу, но положительная динамика по степени выраженности деменции — переход из более тяжелой формы в более легкую. У 12% пациентов улучшения когнитивных функций не

наблюдалось. У 80% больных улучшились показатели ЭЭГ, выражающиеся в исчезновении дельта-волн и пароксизмов, появлении α -ритма и исчезновении локального акцента в лобно-височной области. Выявлено, что полипренолсодержащий препарат обладает нормализующим действием на активность БУХЭ и МАО сыворотки крови. Улучшения в неврологическом статусе отмечались у 25% больных, паркинсонический синдром через 1 месяц терапии уменьшался в среднем на 5 баллов по шкале паркинсонизма, что является достаточно хорошим прогностическим фактором в лечении данного заболевания. На основании этих данных можно сделать вывод, что препарат Ропрен перспективен в лечении нейродегенеративных заболеваний Альцгеймерского типа [68].

В лечении алкогольных психозов препарат Ропрен доказал свою эффективность посредством более выраженной регрессии абстинентного синдрома, астении и явлений полинейропатии. Целью этого открытого сравнительного исследования являлась оценка лечебной эффективности и безопасности препарата Ропрен при алкогольных психозах, а также сравнение его эффективности с рекомендованной стандартной терапией. Всего в исследовании участвовало 90 больных с алкогольными психозами. В контрольной группе, состоящей из 30 человек проводилось лечение согласно международным стандартам: дезинтоксикация, витамины группы В, ноотропные, церебропротективные и бензодиазепиновые препараты. Пациенты в исследуемой группе, состоящей из 60 человек, получали препарат «Ропрен» на фоне дезинтоксикационной терапии и препаратов бензодиазепинового ряда. Исследуемый препарат давали больным по 8 капель 3 раза в день перед едой в течение 30 дней. Ноотропные, церебропротективные препараты и витамины группы В пациенты этой группы не получали. Критериями включения являлись: хронический алкоголизм 2 стадии, алкогольный психоз (диагноз алкогольной зависимости согласно критериям МКБ-10 на момент включения в исследование); микроочаговая неврологическая симптоматика, проявлений полинейропатии; возраст 20 – 60 лет; длительность заболевания не менее трех

лет. Критериями исключения являлись: больные с тяжелыми декомпенсированными соматическими заболеваниями; выраженные побочные реакции на исследуемый препарат. Диагноз заболевания выставлялся на основании анамнеза каждого больного неврологом и врачом-психиатром. С помощью различных шкал проводилась оценка психического статуса: клинический психиатрический метод путем проведения полуструктурированного интервью. Эмоциональный фон оценивался по шкале тревоги и депрессии HADS (A. S. Zigmond, R. P. Snaith, 1983) до начала и после окончания курса лечения. Соматовегетативный статус оценивался с помощью внутрибольничного опросника «Лист симптомов» до и после терапии. Диагностика периферической сенсомоторной полинейропатии проводилась с помощью оценки шкалы симптомов – NSS (Neuropathy Symptom Score, или невропатический симптоматический счет) и шкалы признаков NDS (Neuropathy Disability Score, или невропатический дисфункциональный счет) (M. J. Young, 1993, P. J. Dyck, 1992) в начале, на 15-й день и по завершению курса терапии. Определялись показатели крови до лечения, на 15-й день и после завершения курса лечения: общий билирубин, АЛТ, АСТ, тимоловая проба, щелочная фосфатаза, общий холестерин, глюкоза, амилаза. Оценка функционального состояния центральной нервной системы проводилась регистрацией электроэнцефалографии. До начала исследования все больные предъявляли жалобы, в разной степени были выражены психопатологические синдромы: абстинентный, делириозный, дисфорический (аффективная неустойчивость), астенический, астено-депрессивный. У 30% пациентов были хронические вирусные гепатиты В и С. Течение хронического алкоголизма отягощалось сопутствующими заболеваниями, такими как наркомания, токсикомания, пневмония, ВИЧ-инфекция, черепно-мозговая травма. В контрольной группе количество больных наркоманией составляло 3,3%, в исследуемой – 13,3%; с судорожным синдромом – 10 и 20% соответственно. В обеих группах продолжительность заболевания в среднем составляла 10 лет. До лечения у всех пациентов наблюдалась клинически выраженная тревога/депрессия (выше 11

баллов по шкале HADS), которая имела различную глубину, а также выраженность симптомов. Показано, что применение препарата Ропрен у пациентов обеспечило улучшение и нормализацию психосоматического статуса, у 80% пациентов – выход из посталкогольной астении и депрессии по шкале HADS, у 20% пациентов сохранялись симптомы легкой депрессии. Уже на 15-й день лечения отмечалась положительная динамика в виде купирования продуктивной симптоматики, улучшения памяти, большей устойчивости внимания, улучшения фона настроения, увеличения работоспособности, редукции тревоги, плаксивости, раздражительности. Отмечалось психостимулирующее и антиастеническое действия. В исследуемой группе регресс абстинентного синдрома наступал в 2 раза быстрее – на 5-7-е сутки, тогда как в контрольной группе – на 14-21-е. Также в исследуемой группе у 81,4% больных на фоне лечения наблюдалось значимое улучшение неврологического статуса, в контрольной группе улучшение наступило лишь у 36,7%. В группе пациентов, принимавших Ропрен, улучшение неврологической симптоматики наступает к 15-му дню, в группе контроля – к 21-30-му дню. Также в 1-ой группе более значительно снизилась степень проявления полинейропатии (к 10-15-му дню, а в контроле – к 21-30-му дню терапии). На электроэнцефалограмме отмечалось снижение ирритативных проявлений и процессов возбуждения, усиление мощности альфа-ритма, а также уменьшение/исчезновение признаков сосудистой нестабильности. У 66% больных отмечалось улучшение, у 23,5% существенной динамики не было. В контрольной же группе наблюдалась незначительная положительная динамика лишь у 23,5% больных, без существенной динамики – у 76,5% пациентов. Таким образом, на фоне лечения препаратом Ропрен наблюдается улучшение метаболизма печени, поджелудочной железы и нормализация их биохимических показателей, которое приводит к более быстрому купированию алкогольного абстинентного синдрома. В итоге, состояние больных исследуемой группы улучшалось в 2 раза быстрее по сравнению с контрольной группой. Препарат Ропрен устраняет последствия токсического воздействия алкоголя и его

метаболитов, восстанавливает функцию печени и поджелудочной железы. Более быстрая и отчетливая динамика в купировании алкогольного абстинентного синдрома и психотических симптомов отмечалась у пациентов до 35 лет со стажем алкоголизации до 5 лет. Полученные результаты свидетельствуют о таких эффектах Ропрена, как: гепатопротективный, церебропротективный, анксиолитический и антиастенический, влияющий на соматовегетативную составляющую астении, абстинентного синдрома и явлений полинейропатии [12].

Все же наиболее изученным выраженным эффектом препарата Ропрен является гепатопротекция при различных состояниях (в том числе и при лекарственном поражении печени, например, изониазидом, статинами). В исследованиях пациентов, страдающих неалкогольной жировой болезнью печени, которая является распространенным хроническим заболеванием и требует своевременного лечения, т.к. значительно повышает риск развития сердечно – сосудистых заболеваний (в частности, ИБС) [69], при сравнении групп пациентов, получавших Ропрен и Эссенциале форте, был показан более выраженный положительный эффект при применении препарата Ропрен, который проявлялся в нормализации уровня трансаминаз и снижении активности ферментов холестаза, снижению выраженности диспептических расстройств, а также нормализации липидного спектра.

В последние годы неалкогольная жировая болезнь печени (НАЖБП) привлекает интерес гепатологов во всем мире. Она характеризуется наличием следующих условий: при морфологическом исследовании выявляются преимущественно макровезикулярные жировые включения в ткани печени; отсутствие в анамнезе указаний на длительное употребление алкоголя в токсических дозах. Факторами риска развития вышеуказанной патологии являются ожирение, сахарный диабет 2 типа, голодание, парентеральное питание, избыточный бактериальный рост в кишечнике, наличие илеоцекального анастомоза и др. НАЖБП проходит в своем развитии стадии стеатоза, стеатогепатита, фиброза и цирроза печени.

В клиническом исследовании, целью которого являлось изучение эффективности применения препарата Ропрен для лечения больных с неалкогольным стеатогепатитом, принимали участие 20 больных, страдающих НАСГ и нарушением липидного обмена, все больные — женщины 38 – 56 лет. Пациентки принимали Ропрен по 3 капли 3 раза в день в течение 12 недель. Для оценки эффективности лечения изучалась динамика жалоб, уровней щелочной фосфатазы, сывороточных трансаминаз, гаммаглутамилтранспептидазы, липидов (холестерина, триглицеридов, липопротеидов низкой и высокой плотности). До лечения и после измерялся индекс фиброза печени методом непрямо́й ультразвуковой эластометрии. Срок лечения составил 12 недель. Через 12 недель терапии Ропреном отмечалось уменьшение выраженности проявлений диспепсического (метеоризм, тяжесть в правом подреберье, неустойчивый стул) и астенического (утомляемость, слабость, инсомния) синдромов у всех больных. Из биохимических параметров выявлено снижение выраженности цитолитического синдрома, что проявлялось снижением уровней АЛТ и АСТ. Также отмечалось снижение активности ферментов холестаза — ЩФ и ГГТ. Положительное влияние Ропрена на липидный спектр крови проявлялся нормализацией исходно имеющейся дислипидемии: снизились уровни общего холестерина (с $8,3 \pm 1,4$ до $6,1 \pm 0,8$ ммоль/л), триглицеридов (с $3,1 \pm 0,3$ до $1,2 \pm 0,4$ ммоль/л), ЛПНП (с $4,3 \pm 1,1$ до $2,1 \pm 1,0$ ммоль/л), повысились уровни ЛПВП (с $0,75 \pm 0,2$ до $1,1 \pm 0,4$ ммоль/л). До лечения у всех больных определялись очень высокие значения индекса фиброза при его определении методом непрямо́й эластометрии ($3,8 \pm 1,1$ ед), что являлось показателем выраженного фиброза. После 12 недель терапии Ропреном получено значимое снижение индекса фиброза до $1,9 \pm 0,7$ ед., что, вероятно, обусловлено выведением жира из гепатоцитов и восстановлением эластичности печени, сопровождающееся снижением воспаления и подавлением чрезмерного коллагенообразования. В целом риск развития цирроза печени снижается у данной категории больных. Побочных эффектов не наблюдалось [70].

Также препарат Ропрен применяли в клинических исследованиях с

участием пациентов, страдающих алкогольной болезнью печени (АБП). Проводилось рандомизированное сравнительное исследование Ропрена с Эссенциале форте. В исследование было включено и рандомизировано на 2 группы 120 больных. В первой группе пациенты получали Ропрен в дозе 3 капли 3 раза в сутки, во второй — Эссенциале форте в дозе 1 капсула 3 раза в день. При монотерапии Ропреном отмечалась более ранняя по сравнению с Эссенциале форте положительная динамика по выраженности цитолитического синдрома (наблюдалось снижение активности АЛТ и АСТ). При приеме Ропрена выявлялась нормализация липидного спектра крови, а именно повышалась концентрация липопротеидов высокой плотности (ЛПВП) и снижение индекса атерогенности в 1,6 раза. Также лечение Ропреном способствовало более значимому повышению уровня общих антиоксидантов в сыворотки крови: через 6 недель — на 94 %, через 8 недель — на 175 %. У больных в группе пациентов, принимавших Эссенциале форте, уровень общих антиоксидантов незначительно повысился. Не было выявлено побочных действий препарата [71].

Таким образом, плеiotропный эффект пролипренолов делает целесообразным их использование у пациентов с различной патологией, но в особенности в кардиологии при ишемической болезни сердца в дополнение к препаратам, направленным на первичную и вторичную профилактику.

ГЛАВА II. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

2.1 Объект исследования

Включение пациентов в исследование, обследование и лечение проводилось в период с 2016 по 2017 годы на базе отделения неотложной кардиологии (руководитель отделения – доктор мед. наук, Рябов В.В.) НИИ кардиологии ФГБНУ «Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук» (директор – доктор мед. наук, академик Российской академии наук Попов С.В.).

Дизайн исследования: одноцентровое, проспективное, рандомизированное, двойное слепое, плацебо-контролируемое исследование, зарегистрировано на сайте Clinicaltrials.gov.ru под названием «POLYNCOR» (№ NCT03122340).

В 2016–2017 гг. в исследование были включены 68 пациентов с острым коронарным синдромом.

Диагноз острого коронарного синдрома устанавливался согласно Третьему универсальному определению инфаркта миокарда [72], Европейским рекомендациям по инфаркту миокарда с подъемом сегмента ST [73] и Европейским рекомендациям по острому коронарному синдрому без подъема сегмента ST [74]. Критерии включения пациентов в исследование:

- возраст старше 18 лет;
- острый коронарный синдром (нестабильная стенокардия/ инфаркт миокарда с подъемом/ без подъема сегмента ST);
- срок поступления в блок интенсивной терапии в первые 48 часов от начала заболевания;

Критерии исключения пациентов из исследования:

- необходимость экстренной прямой реваскуляризации миокарда (аорто-

коронарное шунтирование);

Дизайн исследования представлен на рисунке 6.



Рисунок 6. Дизайн исследования

Протокол исследования и информированное согласие для пациентов были одобрены Комитетом по биомедицинской этике НИИ кардиологии ФГБНУ «Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук» 16.12.2015, протокол заседания № 140; версия №2 протокола одобрена 17.05.2016, протокол заседания № 145. Все пациенты подписывали информированное согласие на проведение исследования согласно заявленному протоколу.

После подписания пациентом информированного согласия на участие в исследовании проводилась рандомизация методом конвертов.

Пациенты включались в исследование в период с 2016 по 2017 гг.

В первую (исследуемую) группу было включено 34 больных. Все пациенты получали стандартную терапию острого коронарного синдрома согласно рекомендациям, в том числе аторвастатин 40 мг в день. В дополнение к стандартной терапии назначался препарат «Ропрен» по 8 капель 3 раза в день в течение 3 недель, затем по 3 капли 3 раза в день в течение 5 недель.

Во вторую (контрольную) группу включено 34 больных. Все пациенты также получали стандартную терапию острого коронарного синдрома согласно рекомендациям, в том числе аторвастатин 40 мг в день. В дополнение к стандартной терапии назначалось плацебо по 8 капель 3 раза в день в течение 3 недель, затем по 3 капли 3 раза в день в течение 5 недель.

Клинико-anamnestическая характеристика больных на момент рандомизации представлена в таблице 1. По всем основным демографическим, анамnestическим, клиническим показателям (возрасту, полу, факторам риска ишемической болезни сердца, предшествующим сердечно-сосудистым заболеваниям, локализации инфаркта миокарда и его осложнениям, сопутствующей патологии) статистически значимых различий между группами не выявлено.

Таблица 1. Клинико-anamнестическая характеристика групп пациентов при рандомизации

Показатель	1-я группа (n=34)	2-я группа (n=34)	p
Возраст, г	60 (54; 68)	63 (54; 68)	>0,05
Мужчины/ женщины, n/ %	62/38	76/24	>0,05
Инфаркт миокарда, n (%):	31 (91)	31 (91)	>0,05
-STEMI, n (%)	12 (39)	14 (45)	>0,05
-nonSTEMI, n (%)	19 (61)	17 (55)	>0,05
Нестабильная стенокардия, n (%)	3 (9)	3 (9)	>0,05
Постинфарктный кардиосклероз, n (%)	1 (3)	3 (9)	>0,05
Гипертоническая болезнь, n (%)	27 (79)	29 (85)	>0,05
Сахарный диабет, n (%)	3 (9)	6 (18)	>0,05
Курение, n (%)	19 (56)	17 (49)	>0,05
Дислипидемия, n (%)	18 (53)	20 (59)	>0,05
Гепатит, заболевания печени, n (%)	2 (6)	0	>0,05
Острая сердечная недостаточность (%):			
Killip 1	79	81	>0,05
Killip 2	15	11	>0,05
Killip 3	0	8	>0,05
Killip 4	6	0	>0,05
Ацетилсалициловая кислота, n (%)	34 (100%)	34 (100%)	>0,05
Ингибитор P2Y12 рецепторов (Клопидогрел/ Тикагрелор), n (%)	34 (100%)	34 (100%)	>0,05
Ингибитор АПФ/ БРА, n (%)	34 (100%)	33 (97%)	>0,05
Селективный β-адреноблокатор (Бисопролол/ Метопролола сукцинат), n (%)	33 (97%)	32 (94%)	>0,05
Ингибитор ГМГ-КоА-редуктазы (Аторвастатин), n (%)	34 (100%)	34 (100%)	>0,05

Все пациенты получали лечение ОИМ согласно национальным рекомендациям. Чрескожное вмешательство со стентированием ИСКА проводилось у 82% пациентов (не проводилась по причинам: наличие эрозивного гастрита, многососудистое поражение с рекомендованной операцией коронарного шунтирования через 3 месяца, отсутствие обструктивного атеросклероза) без достоверных различий между группами. Назначалась стандартная медикаментозная терапия (антиагреганты, β -адреноблокаторы, иАПФ, аторвастатин в дозировке 40 мг).

2.2 Методы исследования

Конечными точками были определены такие события, как смерть, рецидив/ повторный инфаркт миокарда (ПИМ), нестабильная стенокардия (НС), прогрессирование ХСН, отказ от терапии статином или снижение дозировки статина. Также оценено количество плановых и экстренных госпитализаций по поводу ССЗ.

Для изучения безопасности применения препарата у больных ОИМ оценивалось наличие/ отсутствие вновь появившихся диспепсических расстройств.

Анализируемые показатели:

1. Кардиомаркеры: пиковые показатели КФК-МВ и Тропонина I;
2. Показатели функции печени: АСТ, АЛТ, общий холестерин, холестерин липотропинов низкой плотности, холестерин липотропинов высокой плотности, общий и прямой билирубин, гамма-глутамилтрансфераза (ГГТ), щелочная фосфатаза (ЩФ);
3. Показатель функции поджелудочной железы: альфа-амилаза;
4. Показатели воспалительной реакции: С-реактивный белок, интерлейкин 1 β , интерлейкин 6;
5. Уровень продуктов перекисного окисления липидов (малоновый диальдегид);

6. Показатели гемостаза: общий фибриноген, активированное частичное тромбопластиновое время (АЧТВ), международное нормализованное отношение (МНО), уровень растворимых фибрин-мономерных комплексов (РФМК) по орто-фенатролиновому тесту (ОФТ), агрегация тромбоцитов;

7. Показатели уровня депрессии по шкале CES-D:

○ «Я нервничаю по поводу того, что раньше меня не беспокоило;

○ Я не получаю удовольствия от еды, у меня плохой аппетит;

○ Несмотря на помощь друзей и членов моей семьи, мне не удается избавиться от чувства тоски;

○ Мне кажется, что я не хуже других;

○ Мне трудно сконцентрироваться на том, чем приходится заниматься;

○ Я чувствую подавленность;

○ Все, что я делаю, требует от меня дополнительных усилий;

○ Я надеюсь на хорошее будущее;

○ Мне кажется, что моя жизнь сложилась неудачно;

○ Я испытываю беспокойство, страхи;

○ У меня плохой сон;

○ Я чувствую себя счастливым человеком;

○ Кажется, что я стал меньше говорить;

○ Меня беспокоит чувство одиночества;

○ Окружающие настроены недружелюбно ко мне;

○ Жизнь доставляет мне удовольствие;

○ Я могу легко заплакать;

○ Я испытываю грусть, хандру;

○ Мне кажется, что люди меня не любят;

○ У меня нет сил и желания начинать что-либо делать

Пациенты отвечают на вопросы, касающиеся самочувствия, активности, эмоционального состояния в течение последнего месяца. Каждый вопрос оценивается в 0 баллов, если на высказывание отвечено «крайне редко или никогда», 1 балл – «значительную часть времени», 2 балла – «иногда», 3 балла –

«практически все время». Баллы суммируются и оценивается состояние: 0-17 баллов – норма; 18-26 баллов – легкая депрессия; 27-30 баллов – депрессия средней тяжести; 31 балл и выше – тяжелая депрессия» [75].

8. Показатели тревоги по клинической шкале самооценки Шихана:

- «Затруднение на вдохе, нехватка воздуха или учащённое дыхание;
- Ощущение удушья или комка в горле;
- Сердце скачет, колотится, готово выскочить из груди;
- Загрудинная боль, неприятное чувство сдавления в груди ;
- Профузная потливость (пот градом);
- Слабость, приступы дурноты, головокружения ;
- "Ватные", "не свои" ноги;
- Ощущение неустойчивости или потери равновесия;
- Тошнота или неприятные ощущения в животе;
- Ощущение того, что всё окружающее становится странным, нереальным, туманным или отстранённым;
- Ощущение, что всё плывёт, "нахожусь вне тела";
- Покалывание или онемение в разных частях тела;
- Приливы жара или озноба;
- Дрожь (тремор);
- Страх смерти или того, что сейчас может произойти что-то ужасное;
- Страх сойти с ума или потери самообладания ;
- Внезапные приступы тревоги, сопровождающиеся тремя или более из вышеперечисленных признаков, возникающие непосредственно перед и при попадании в ситуацию, которая, по Вашему опыту, может вызвать приступ;
- Внезапные неожиданные приступы тревоги, сопровождающиеся тремя или более из выше перечисленных признаков, возникающие по незначительным поводам или без повода (т.е., когда Вы НЕ находитесь в ситуации, которая, по Вашему опыту, может вызвать приступ);

- Внезапные неожиданные приступы, сопровождающиеся только одним или двумя из вышеперечисленных признаков, возникающие по незначительным поводам или без повода (т.е. , когда Вы НЕ находитесь в ситуации, которая, по Вашему опыту, может вызвать приступ) ;

- Периоды тревоги, нарастающей по мере того, как Вы готовитесь сделать что-то, что, по Вашему опыту, может вызвать тревогу, причём более сильную, чем ту, что в таких случаях испытывает большинство людей ;

- Избегание пугающих вас ситуаций ;
- Состояние зависимости от других людей ;
- Напряжённость и неспособность расслабиться ;
- Тревога, "нервозность", беспокойство;
- Приступы повышенной чувствительности к звуку, свету и прикосновению;

- Приступы поноса;
- Чрезмерное беспокойство о собственном здоровье;
- Ощущение усталости, слабости и повышенной истощаемости;
- Головные боли или боли в шее;
- Трудности засыпания;
- Просыпания среди ночи или беспокойный сон ;
- Неожиданные периоды депрессии, возникающие по незначительным поводам или без повода;

- Перепады настроения и эмоций, которые в основном зависят от того, что происходит вокруг Вас;

- Повторяющиеся и неотступные представления, мысли, импульсы или образы, которые Вам кажутся тягостными, противными, бессмысленными или отталивающими;

- Повторение одного и того же действия как ритуала, например, повторные пере проверки, пере мывание и пересчёт при отсутствии в этом действии необходимости.

Каждый пункт шкалы оценивается пациентом в баллах от 1 до 5, где 1 – отсутствие признака, а 5 – крайне сильно выражен признак. Оценка производится по самочувствию за последнюю неделю. Затем баллы суммируются, результат интерпретируется следующим образом: Минимальный уровень тревоги по данной шкале составляет 0 баллов, максимальный – 140 баллов.

Уровень тревоги выше 30 баллов считается клинически значимым, а выше 80 – очень высоким, требующим срочной помощи специалиста» [76];

и по шкале Тейлора:

- «Обычно я спокоен и вывести меня из себя нелегко;
- Мои нервы расстроены не более, чем у других людей;
- У меня редко бывают запоры;
- У меня редко бывают головные боли;
- Я редко устаю;
- Я почти всегда чувствую себя вполне счастливым;
- Я уверен в себе;
- Практически я никогда не краснею;
- По сравнению со своими друзьями я считаю себя вполне смелым

человеком;

- Я краснею не чаще, чем другие;
- У меня редко бывает сердцебиение;
- Обычно мои руки достаточно теплые;
- Я застенчив не более чем другие;
- Мне не хватает уверенности в себе;
- Порой мне кажется, что я ни на что не годен;
- У меня бывают периоды такого беспокойства, что я не могу усидеть на

месте;

- Мой желудок сильно беспокоит меня;
- У меня хватает духа вынести все предстоящие трудности;
- Я хотел бы быть таким же счастливым, как другие;

- Мне кажется порой, что передо мной нагромождены такие трудности, которые мне не преодолеть;
- Мне нередко снятся кошмарные сны;
- Я замечаю, что мои руки начинают дрожать, когда я пытаюсь что-либо сделать;
- У меня чрезвычайно беспокойный и прерывистый сон;
- Меня весьма тревожат возможные неудачи;
- Мне приходилось испытывать страх в тех случаях, когда я точно знал, что мне ничто не угрожает;
- Мне трудно сосредоточиться на работе или на каком-либо задании;
- Я работаю с большим напряжением;
- Я легко прихожу в замешательство;
- Почти все время испытываю тревогу из-за кого-либо или из-за чего-либо;
- Я склонен принимать все слишком всерьез;
- Я часто плачу;
- Меня нередко мучают приступы рвоты и тошноты;
- Раз в месяц или чаще у меня бывает расстройство желудка;
- Я часто боюсь, что вот-вот покраснею;
- Мне очень трудно сосредоточиться на чем-либо;
- Мое материальное положение весьма беспокоят меня;
- Нередко я думаю о таких вещах, о которых ни с кем не хотелось бы говорить;
- У меня бывали периоды, когда тревога лишала меня сна;
- Временами, когда я нахожусь в замешательстве, у меня появляется сильная потливость, что очень смущает меня;
- Даже в холодные дни я легко потею;
- Временами я становлюсь таким возбужденным, что мне трудно заснуть.
- Я - человек легко возбудимый;
- Временами я чувствую себя совершенно бесполезным;

- Порой мне кажется, что мои нервы сильно расшатаны, и я вот - вот выйду из себя;
- Я часто ловлю себя на том, что меня что-то тревожит;
- Я гораздо чувствительнее, чем большинство других людей;
- Я почти все время испытываю чувство голода;
- Ожидание меня нервирует;
- Жизнь для меня связана с необычным напряжением;
- Ожидание всегда нервирует меня» [77].

На вопросы пациентам следует дать ответ "да" или "нет". Каждый "да" ответ на высказывания: 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29, 30, 31, 32, 33, 34, 35, 36, 37, 38, 39, 40, 41, 42, 43, 44, 45, 46, 47, 48, 49, 50, и "нет" ответ на высказывания: 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13 оценивается в 1 балл. Суммарная оценка: 40-50 баллов – показатель очень высокого уровня тревоги; 20-40 баллов – высокий уровень тревоги; 15-25 баллов – средний с тенденцией к высокому уровню; 5-15 баллов – средний с тенденцией к низкому уровню; 0-5 баллов – низкий уровень тревоги.

9. Показатели когнитивных нарушений по Монреальской шкале оценки когнитивных функций (МОСА) (таблица 2).

Таблица 2. Монреальская шкала оценки когнитивных функций

<p>Оптико-пространственная деятельность/ исполнительные функции</p>	<p>Нарисуйте часы, которые показывают десять минут двенадцатого (3 пункта)</p>	<p>Балл</p>
--	--	--------------------

Продолжение таблицы 2

Д
Конец

А

Б

2

1

4

3

5

Г

В

[]

Перерисуйте куб

___/5

[]
[]
[]

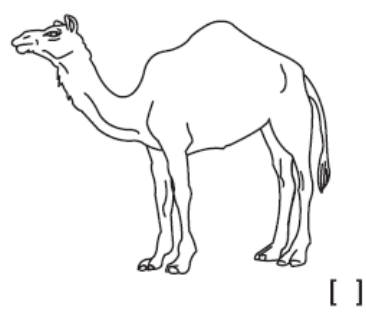
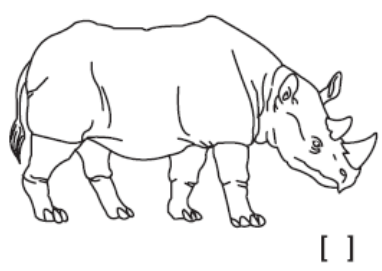
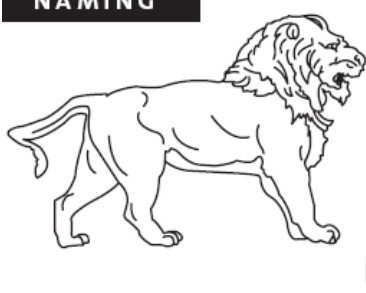
[]

[]
[]
[]

Контур Цифры Стрелки

Называние

NAMING



___/3

Память

Внимание

Прочитайте ряд цифр (1 цифра/с) Повторить в прямом порядке [] 2 1 8 5 4

Повторить в обратном порядке [] 7 4 2

___/2

Методика обследования и оценка результатов.

Монреальская шкала когнитивной оценки используется для быстрого скрининга мягких когнитивных нарушений. По ней оцениваются различные когнитивные функции: внимание и концентрация, исполнительные функции, память, речь, оптико-пространственная деятельность, концептуальное мышление, счет и ориентированность. Обследование пациента при помощи МоСА занимает приблизительно 10 минут. Максимальное количество баллов – 30; норма – 26 и больше.

а. «Черчение ломаной линии: один балл, если обследуемый правильно соединяет знаки в следующем порядке: 1-А-2-Б-3-В-4-Г-5-Д так, чтобы линии не пересекались. Любая ошибка, не исправленная немедленно самостоятельно, оценивается как 0.

б. Оптико-пространственная деятельность (куб): за правильно перерисованную фигуру ставят один балл (фигура должна быть трехмерной, должны быть нарисованы все линии, не должно быть лишних линий, линии должны быть относительно параллельны и незначительно отличаться по длине). Задание не засчитывается, если не выполнено какое-либо из вышеуказанных условий.

с. Оптико-пространственная деятельность (часы): за выполнение каждого из условий дают 1 балл: циферблат должен быть круглым, возможно с погрешностями формы (например, слегка незамкнутым); должны быть все цифры циферблата и не должно быть лишних, цифры должны располагаться в правильном порядке и приблизительно в соответствии с квадрантами циферблата, допускаются римские цифры, цифры могут располагаться снаружи циферблата; должно быть две стрелки, показывающие правильное время, часовая стрелка должна быть отчетливо короче минутной, стрелки должны сходиться внутри контура циферблата и пересекаться близко к его центру. Балл за пункт не засчитывается, если не выполнено какое-либо из вышеуказанных условий.

д. Называние: за каждый ответ дают балл: (1) лев, (2) носорог, (3) верблюд.

е. Память: ставят отметку в графе под каждым словом, которое обследуемый называет при первой попытке. После того, как обследуемый заканчивает перечислять слова, список слов читают второй раз и ставят знак в графе, соответствующей каждому слову, которое обследуемый называет при второй попытке. В конце второй попытки обследуемого просят назвать эти же слова в конце обследования. За первую и вторую попытку не дают баллов.

ф. Внимание: называние чисел в прямом и обратном порядке. Дают один балл за каждую правильно повторенную последовательность. Реакция: дают 1 балл, если задание выполнено без ошибок или с одной ошибкой (ошибка – хлопок не на ту букву или отсутствие хлопка на букву А). Последовательное вычитание по 7: задание оценивают 3-мя баллами. При отсутствии правильного вычитания дают 0 баллов, за одно правильное вычитание – 1 балл, 2 балла дают при 2-3 правильных вычитаниях, 3 – при 4-5 правильных вычитаниях.

г. Повторение предложений: дают 1 балл за каждое правильно повторенное предложение. Повторять нужно точно. Внимательно следите за ошибками, например, похожими словами (того – всего), и заменами/добавлениями («что она сегодня дежурит», «спряталась» вместо «пряталась», изменение числа и т.п.).

h. Скорость: один балл дают, если обследуемый называет 11 или более слов за минуту.

i. Абстрактное мышление: оцениваются только 2 задания после пробного. Дают 1 балл за каждый правильный ответ. Принимаются следующие ответы:

j. Отсроченное воспроизведение: за каждое названное без подсказки слово дают 1 балл. Слова, названные с подсказкой, не оцениваются баллами. Подсказки используют только для клинической оценки. Они позволяют получить дополнительную информацию о виде расстройства памяти. При нарушениях вспоминания можно улучшить результат подсказкой. При нарушениях запоминания (кодирования) результат не улучшается с подсказкой.

k. Ориентировка: за каждый правильный ответ дают балл. Обследуемый должен назвать точное дату и место (название клиники, больницы,

поликлиники). Не засчитывается ответ с ошибкой в дате или дне недели на один день.

Сумма баллов: к сумме баллов добавляют один балл, если обследуемый имеет 12 лет образования или меньше. Максимальное количество баллов – 30. В норме количество баллов 26 и выше» [78].

Методы определения биохимических и коагулологических показателей и их нормы представлены в таблице 3.

Таблица 3. Методы определения биохимических и коагулологических показателей и их нормы

Показатель	Метод определения	Норма
КФК-МВ	Фотометрия	до 25 ед/л
Тропонин I	Иммунохимический	до 0,04 нг/мл
АСТ	Фотометрический	0-31
АЛТ	Фотометрический	0-32
Общий холестерин	Фотометрический	3,5-5,2 ммоль/л
Холестерин ЛПНП	Фотометрический	< 3,5 ммоль/л
Холестерин ЛПВП	Фотометрический	0,9-1,9 ммоль/л
Триглицериды	Фотометрический	< 2,3 ммоль/л
С-реактивный белок	Иммунотурбидиметрический	< 10 мг/л
Интерлейкин 1	ИФА	< 5 пг/мл
Интерлейкин 6	ИФА	< 7 пг/мл
МДА	По Yagi	7-12 ммоль/л
Общий билирубин	Фотометрический	1-21 мкмоль/л
Прямой билирубин	Фотометрический	0-9 мкмоль/л
Гамма-глутамилтрансфераза	Фотометрический	Муж<60, Жен<40 моль/л/сек
Щелочная фосфатаза	Фотометрический	35-123 Е/л
Амилаза	Фотометрический	28-100 Ед/л

Продолжение таблицы 3

Общий фибриноген	Клоттинговый (по Клаусу)	2-4 г/л
АЧТВ	Клоттинговый	25-35 сек
МНО	Клоттинговый	0,8-1,2 отн ед
РФМК	Ортофенатролиновый тест	До 4,5 мг%
Агрегация тромбоцитов	По светопропусканию (по Born)	
	с индукторами:	
	Адреналин 1 мМоль	70-90%
	АДФ 20 мкМоль	68-90%

Все лабораторные анализы (и во время госпитализации и при амбулаторных визитах) выполнялись в клинко-диагностической лаборатории НИИ кардиологии Томского национального исследовательского медицинского центра и оценивались при поступлении, после выполнения инвазивной коронарной ангиографии, на 10-й (выписка), 30-й и 60-й дни терапии.

Острая сердечная недостаточность оценивалась по шкале Killip: стадия I – нет признаков СН; стадия II – сердечная недостаточность (влажные хрипы в нижней половине легочных полей, III тон, признаки венозной гипертензии в легких); стадия III – тяжелая сердечная недостаточность (явный отек легких; влажные хрипы распространяются более, чем на нижнюю половину легочных полей); стадия IV – кардиогенный шок (систолическое АД ≤ 90 мм рт. ст. с признаками периферической вазоконстрикции: олигурия, цианоз, потливость) [79].

2.3 Статистическая обработка материала

Для анализа набранного материала использовалась статистическая программа STATISTICA for Windows version 10.0 (Stat Soft, Inc., USA) с применением непараметрических методов анализа.

Количественные данные представлены в виде медианы (Me) и

межквартильного размаха (Q25-Q75 – 25-й и 75-й процентиля).

С помощью критериев Колмогорова-Смирнова, Шапиро-Вилка и методом визуализации гистограмм оценивался характер распределения признаков. С целью проверки статистических гипотез при анализе количественных показателей использовалось сравнение двух независимых групп с помощью критерия Манна-Уитни, для парного сравнения двух зависимых групп – критерий Вилкоксона. Анализ качественных признаков проводился с помощью таблиц.

Уровень значимости p для всех используемых процедур статистического анализа данных принимался равным $<0,05$ [80].

ГЛАВА III. РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ

Всего было рандомизировано 68 пациентов, которые распределились в 1-ю основную и 2-ю контрольную группы по 34 человека. Исключений из исследования из-за заранее запланированной операции аортокоронарного шунтирования не было. Одной пациентке решение о проведении АКШ было принято через несколько дней после рандомизации и начала приема исследуемого препарата ввиду ухудшения состояния по основному заболеванию, появление жизнеугрожающей аритмии без значимого положительного эффекта от медикаментозного лечения на фоне отмены Ропрена.

Согласно протоколу после двухмесячного курса лечения препаратом Ропрен оценивались конечные точки в исследуемой и контрольной группах, результаты представлены в таблице 4 (рисунок 7, 8).

Причинами госпитальной летальности пациентов в 1-й группе явились: 1 – полиорганная недостаточность в раннем послеоперационном периоде после прямой реваскуляризации миокарда (аортокоронарное шунтирование), 2 – острое нарушение мозгового кровообращения по геморрагическому типу на фоне двойной антиагрегантной терапии. Связь между развитием этих осложнений с исследуемым препаратом отсутствует.

В исследуемой группе 1 пациент отказался от продолжения участия в исследовании по причине тяжести в правом подреберье, тошноты. В контрольной группе от продолжения участия в исследовании отказались 5 пациентов: один по причине горечи во рту и тошноты, второй – из-за многократного жидкого стула (которые купировались после отмены плацебо), еще трое отказались от продолжения участия без указания причин.

Таблица 4. Клинические исходы заболевания через 2 месяца терапии

Показатель	1-я группа (n=34)	2-я группа (n=34)	p
Летальность n, (%)	2 (6)	0	>0,05
Рецидив/повторный ИМ (n)	0	0	>0,05
Отмена Ропрена/плацебо (n)	1	5	>0,05
Уменьшение дозы/отмена статина по причине повышения АСТ/АЛТ (n)	3	9	<0,05



Рисунок 7. Клинические исходы заболевания через 2 месяца терапии в исследуемой группе



Рисунок 8. Клинические исходы заболевания через 2 месяца терапии в контрольной группе

Согласно клиническим рекомендациям при бессимптомном повышении АСТ/ АЛТ выше 3-кратного верхнего уровня нормы в исследуемой группе 3 пациентам потребовалось снизить дозировку (при этом у 2 пациентов в анамнезе выявлен гепатит, у 1 – дважды дегельминтизация в анамнезе). В контрольной группе 5 пациентам потребовалось снизить дозировку статина, еще 4 – отменить этот препарат по этой же причине. Таким образом, общее количество пациентов, которым потребовалось уменьшить дозу или отменить статин по причине повышения трансаминаз в основной группе оказалось статистически значимо меньше, чем в контрольной: 3 против 9 ($p < 0,05$). Большинство случаев снижения дозировки произошло на амбулаторном этапе, вскоре после выписки больных из стационара (13-16 день заболевания) участковыми врачами или кардиологами поликлиник. Этим пациентам после снижения дозы/ отмены статина с последующей нормализацией уровня трансаминаз проводилась титрация дозы статина.

В обеих группах выявлено достоверно значимое снижение общего холестерина к моменту выписки из стационара и дальнейшее снижение этого показателя через 2 месяца терапии. Значимого различия между группами по этому показателю не обнаружено (таблица 5, рисунок 9).

Таблица 5. Динамика общего холестерина (ммоль/л)

	Рандомизация	10 дней	2 месяца	Р исход vs 10 день	Р 10 день vs 2 месяц
1 группа	5,6 (4,6; 6,5)	4,3 (3,4; 4,6)	2,23 (1,7; 2,8)	<0,05	<0,05
2 группа	5,9 (4,6; 6,4)	4,3 (3,8; 4,7)	2,07 (1,7; 2,7)	<0,05	<0,05
Р	>0,05	>0,05	>0,05		

Такая же динамика отмечена и у холестерина липопротеинов низкой плотности, который является атерогенным агентом (таблица 6).

Таблица 6. Динамика холестерина ЛПНП (ммоль/л)

	Выписка/ 10 дней	2 месяца	P 10 день vs 2 месяц
1 группа	2,49 (1,84; 2,88)	1,74 (1,33; 2,15)	>0,05
2 группа	2,42 (2,11; 2,75)	1,79 (1,4; 2,11)	>0,05
P	>0,05	>0,05	

В обеих группах обнаружено повышение холестерина липотропинов высокой плотности, который напротив является антиатерогенным агентом, но, если в контрольной группе эта динамика через 2 месяца терапии была недостоверной, то в основной это повышение достигло статистической значимости (таблица 7).

Таблица 7. Динамика холестерина ЛПВП (ммоль/л)

	10 дней	2 месяца	P 10 день vs 2 месяц
1 группа	1,02 (0,89; 1,12)	1,14 (0,97; 1,37)	<0,05
2 группа	1,0 (0,84; 1,18)	1,1 (0,95; 1,3)	>0,05
P	>0,05	>0,05	

В основной группе оказалось значительно меньше пациентов, которым потребовалось снижение дозы или полная отмена статина из-за повышения печеночных ферментов (АСТ и АЛТ), что является подтверждением гепатопротекторного эффекта Ропрена.

Триглицериды являются жирами и в живых организмах выполняют, прежде всего, структурную и энергетическую функции: они являются основным компонентом клеточной мембраны, а в жировых клетках сохраняется энергетический запас организма. Прямого действия статинов на них нет, вероятно, именно поэтому динамики их уровня не обнаружено (таблица 8).

Таблица 8. Динамика триглицеридов (ммоль/л)

	Рандомизация	10 дней	2 месяца	Р исход vs 10 день	Р 10 день vs 2 мес
1 группа	1,93 (1,01; 2,5)	1,41 (1,1; 1,67)	1,14 (0,92; 2,16)	>0,05	>0,05
2 группа	1,98 (1,37; 2,86)	1,58 (0,99; 1,98)	1,28 (1; 2,19)	>0,05	>0,05
Р	>0,05	>0,05	>0,05		

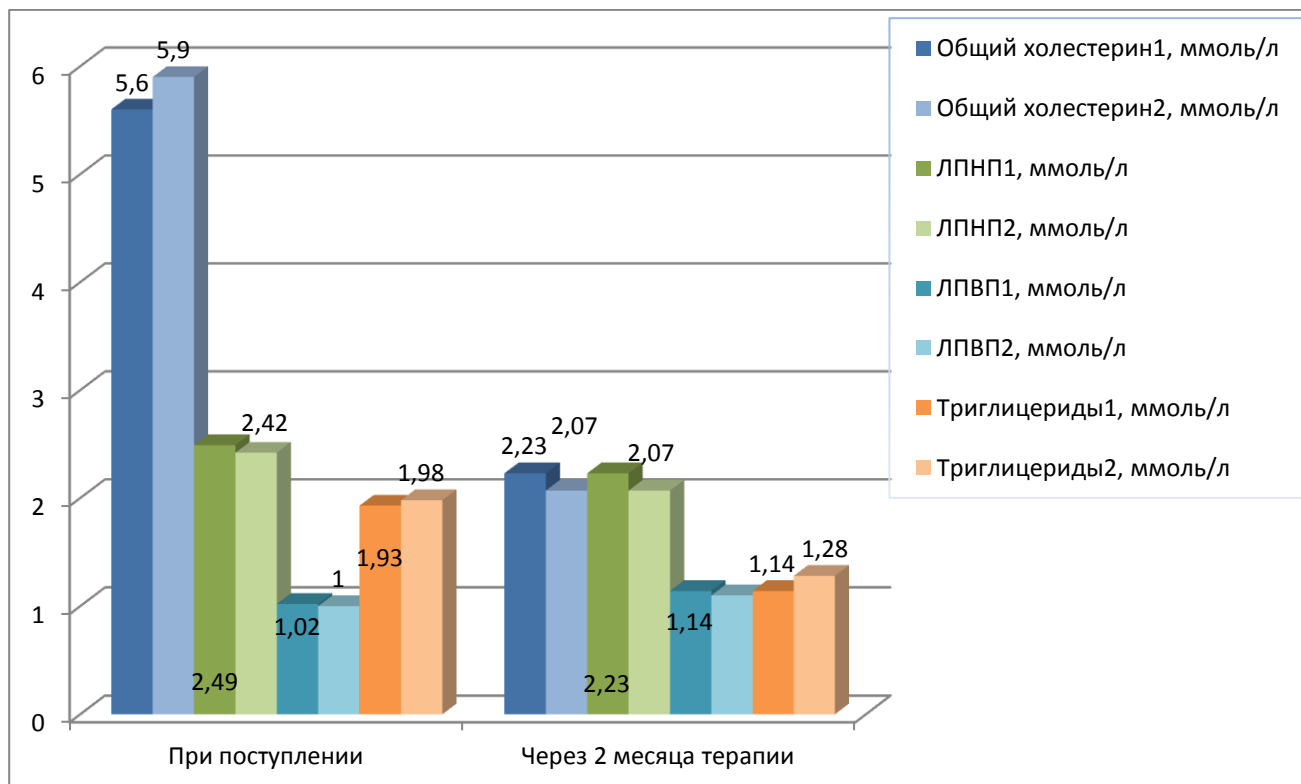


Рисунок 9. Динамика липидов в обеих группах

Различий между группами по маркерам гепатотоксичности (АСТ, АЛТ и гамма-глутамилтранспептидаза) не обнаружено, но при этом необходимо учитывать, что в контрольной группе доза статинов была уменьшена у значительно большего количества пациентов именно из-за повышения трансаминаз. Но это произошло между контрольными точками, что явилось причиной отсутствия достоверного различия по этим показателям в запланированные контрольные точки (таблицы 9, 10 и 11, рисунок 10).

Таблица 9. Динамика АСТ (ед/л)

	Рандомизация	10 дней	2 месяца	Р исход vs 10 день	Р 10 день vs 2 мес.
1 группа	75,5 (31; 141)	26 (20; 39)	19 (16; 26)	<0,05	>0,05
2 группа	32 (21; 112)	24 (18; 44)	19,5 (17; 23)	>0,05	>0,05
Р	>0,05	>0,05	>0,05		

Таблица 10. Динамика АЛТ (ед/л)

	Рандомизация	10 дней	2 месяца	Р исход vs 10 день	Р 10 день vs 2 мес.
1 группа	33,5 (21; 47)	39 (23; 71)	18 (14; 30)	>0,05	<0,05
2 группа	23 (16; 33)	39 (24; 54)	23 (18; 28)	<0,05	<0,05
Р	>0,05	>0,05	>0,05		

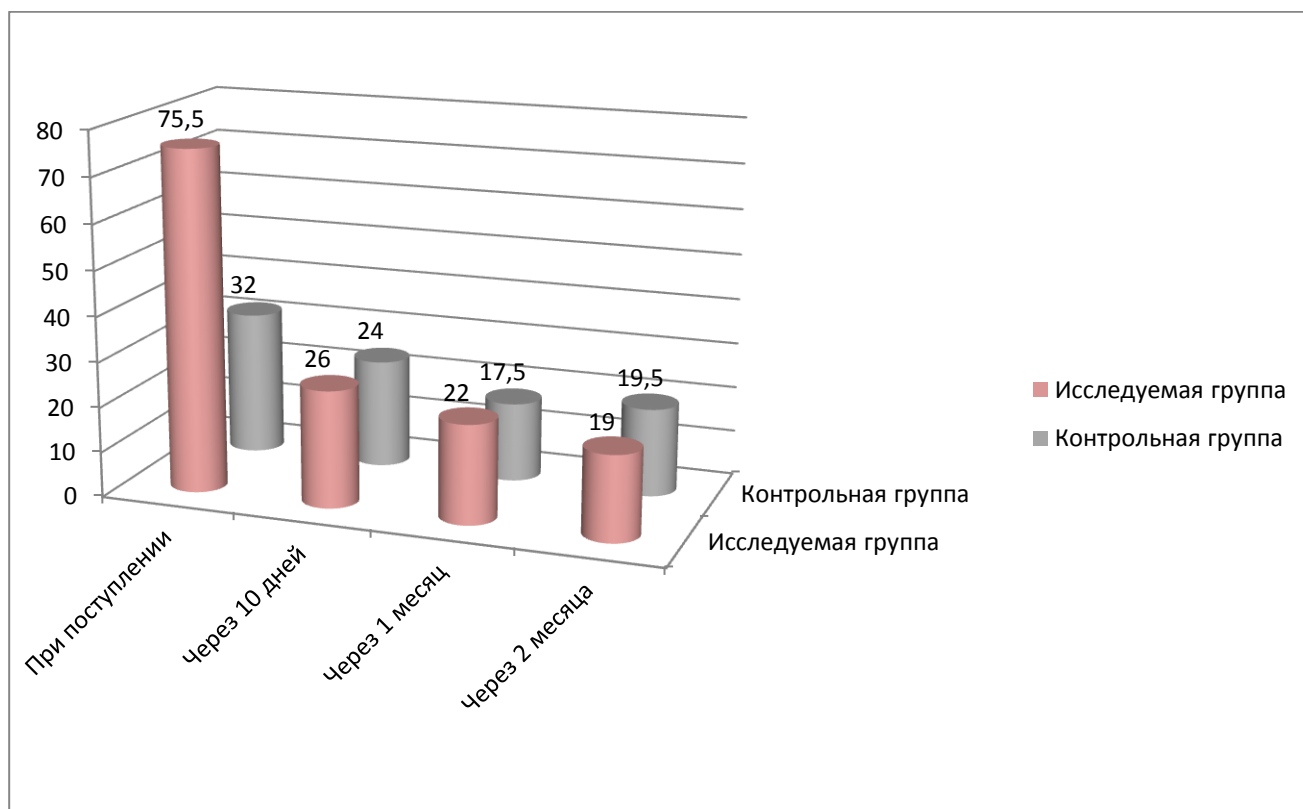


Рисунок 10. Динамика аминотрансфераз в обеих группах

Таблица 11. Динамика ГГТ (ед/л)

Время	Рандомизация	10 дней	2 месяца	Р исход vs 10 день	Р 10 день vs 2 месяц
1 группа	36 (28; 47)	47 (33,5; 67,5)	32 (26; 48)	>0,05	<0,05
2 группа	39 (26,5; 56,5)	41,5 (32; 66)	36,5 (27; 46)	>0,05	<0,05
Р	>0,05	>0,05	>0,05		

Уровни общего (таблица 12) и прямого билирубина (таблица 13), а также щелочной фосфатазы (таблица 14) в обеих группах в течение наблюдения и терапии находились в границах нормальных значений без достоверных различий между группами. Небольшое, но статистически значимое повышение уровня амилазы в течение 2-х месяцев после острого инфаркта миокарда в обеих группах, вероятно, надо рассматривать как восстановление функции поджелудочной железы после тяжелого состояния. Основанием для этого служит то, что динамика происходит в пределах нормальных значений. Различий между группами по этому показателю также не обнаружено (таблица 15).

Таблица 12. Динамика общего билирубина (мкмоль/л)

	Рандомизация	10 дней	2 месяца	Р исход vs 10 день	Р 10 день vs 2 месяц
1 группа	12 (9,9; 17,5)	11,7 (9,2; 13,6)	12,5 (9; 14,1)	<0,05	>0,05
2 группа	13,1 (9,5; 15,4)	10,1 (7,7; 12)	11,1 (9,5; 14)	<0,05	>0,05
Р	>0,05	>0,05	>0,05		

Таблица 13. Динамика прямого билирубина (мкмоль/л)

	10 дней	2 месяца	Р 10 день vs 2 месяц
1 группа	4 (3; 5,3)	4,5 (3,2; 5,7)	>0,05
2 группа	3,7 (2,1; 4,2)	4 (2,9; 4,6)	>0,05
Р	>0,05	>0,05	

Таблица 14. Динамика щелочной фосфатазы (ед/л)

	Рандомизация	Выписка/ 10 дней	2 месяца	Р исход vs 10 день	Р 10 день vs 2 месяц
1 группа	90,5 (72,5; 165)	112,5 (77; 175)	95,5 (83; 125)	>0,05	>0,05
2 группа	92 (80; 133)	116 (83,5; 146,5)	113 (85; 139)	>0,05	>0,05
Р	>0,05	>0,05	>0,05		

Таблица 15. Динамика амилазы (ед/л)

	Рандомизация	10 дней	2 месяца	Р исход vs 10 день	Р 10 день vs 2 месяц
1 группа	53,5 (40; 66)	60 (48; 83)	68 (59; 79)	>0,05	<0,05
2 группа	61,5 (48; 78)	63 (50; 76)	68 (52; 91)	<0,05	>0,05
Р	>0,05	>0,05	>0,05		

Внутригрупповой разброс кардиоспецифических маркеров (КФК-МВ и тропонин I) очень большой, что отражает разный объем поражения миокарда. Эти показатели закономерно снижались в процессе лечения. Статистически значимых различий между группами по этим показателям не обнаружено (таблица 16, 17, рисунок 11, 12)

Таблица 16. Динамика КФК-МВ (ед/л)

	Рандомизация	После ЧКВ	10 дней	Р исход vs после ЧКВ	Р исход vs 10 день
1 группа	80,5 (34; 211)	81,6 (32; 121)	13,5 (11; 18)	>0,05	<0,05
2 группа	40 (21; 132)	59 (19; 98)	15 (11; 17)	>0,05	<0,05
Р	>0,05	>0,05	>0,05		

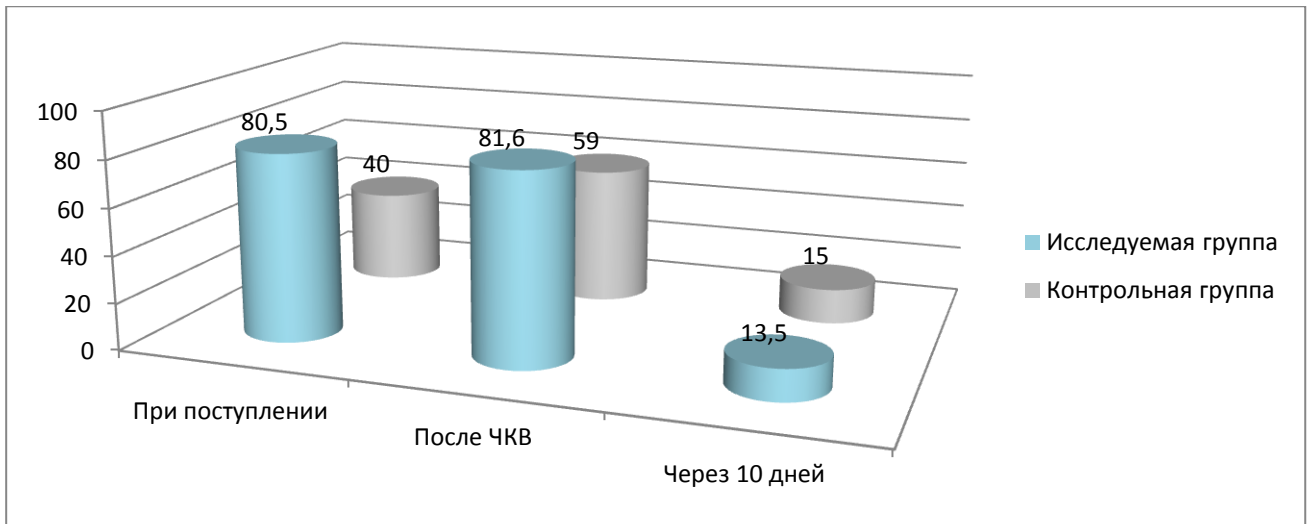


Рисунок 11. Динамика КФК-МВ в обеих группах

Таблица 17. Динамика Тропонина I (нг/мл)

	Рандомизация	После ЧКВ	10 дней	Р исход vs после ЧКВ	Р исход vs 10 день
1 группа	8,98 (0,64;20,75)	6,1 (0,1; 13,6)	0,44 (0,12; 1,05)	>0,05	<0,05
2 группа	1,38 (0,37; 12,47)	1 (0,15; 5,3)	0,09 (0,02; 1,46)	>0,05	<0,05
Р	>0,05	>0,05	>0,05		

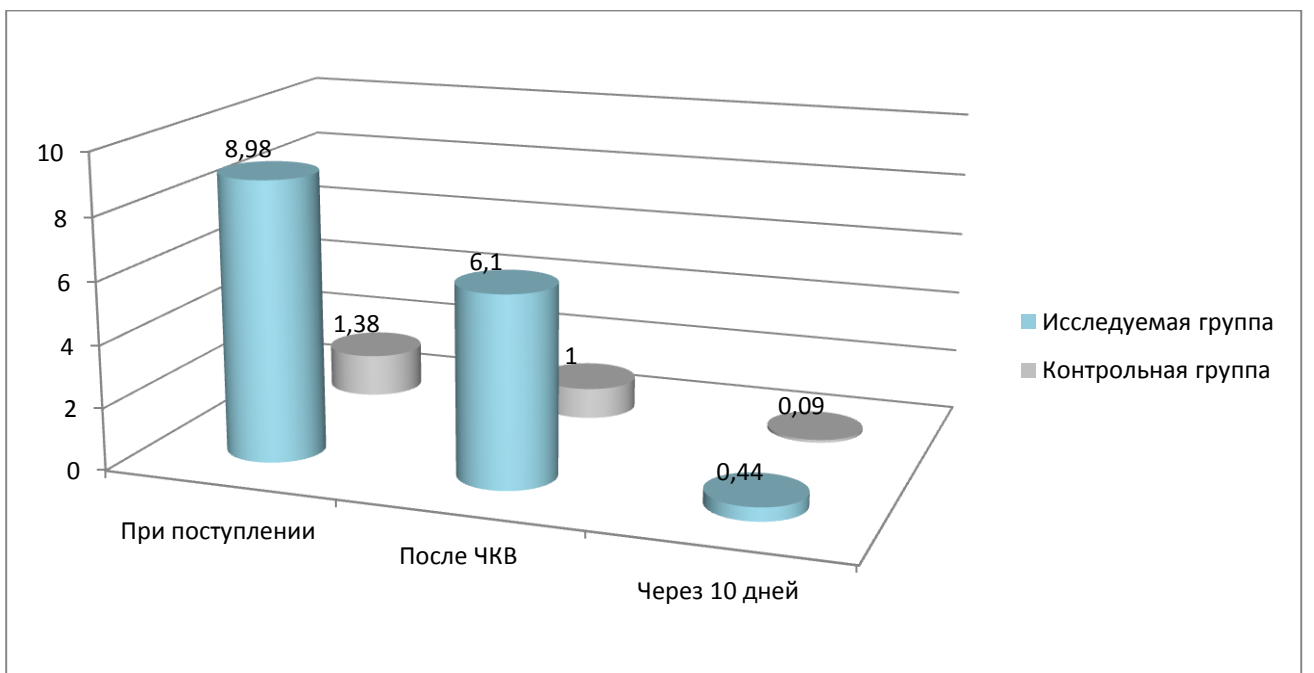


Рисунок 12. Динамика Тропонина I в обеих группах

Существенной динамики уровней малонового диальдегида (МДА) и С-реактивного белка внутри групп, а также достоверных различий этого уровня между группами не обнаружено (таблица 18, 19).

Таблица 18. Динамика малонового диальдегида (нмоль/мл)

	Рандомизация	10 дней	Р
1 группа	43,5 (24,5; 97,2)	59,1 (39,8; 89,9)	> 0,05
2 группа	37,4 (16,1; 88,9)	39,6 (22,5; 60,1)	> 0,05
Р	>0,05	>0,05	

Таблица 19. Динамика СРБ (мг/л)

	Рандомизация	10 дней	Р
1 группа	6 (6; 15)	6 (5; 8)	> 0,05
2 группа	6 (4; 23)	6 (5; 18)	> 0,05

Существенной динамики уровня интерлейкина-1, одного из медиаторов воспаления, в обеих группах, а также различий этого уровня между группами также не обнаружено (таблица 20).

Таблица 20. Динамика интерлейкина-1 (пг/мл)

	Рандомизация	1 месяц	2 месяца	Р Исход vs 1 месяц	Р 1мес vs 2 месяц
1 группа	2,8 (2,1; 3,6)	3 (2,7; 4,5)	2,7 (2,2; 3,4)	>0,05	>0,05
2 группа	2,9 (2,8; 4,3)	2,6 (2,4; 3,5)	2,9 (2,5; 2,9)	>0,05	>0,05
Р	>0,05	>0,05	>0,05		

Однако обнаружено статистически значимое снижение интерлейкина-6 в основной группе по сравнению с контрольной через 2 месяца терапии (таблица 21, рисунок 13).

Таблица 21. Динамика интерлейкина-6 (пг/мл)

	Рандомизация	1 месяц	2 месяца	Р Исход vs 1 месяц	Р 1 мес. vs 2 месяц
1 группа	10,6 (7,1; 16,4)	5,17 (2,93; 8,77)	4,36 (2,61; 8,95)	<0,05	>0,05
2 группа	6,2 (3,1; 9,1)	4,9 (2,84; 6,4)	5,5 (3,3; 8,4)	>0,05	>0,05
Р	<0,05	>0,05	<0,05		

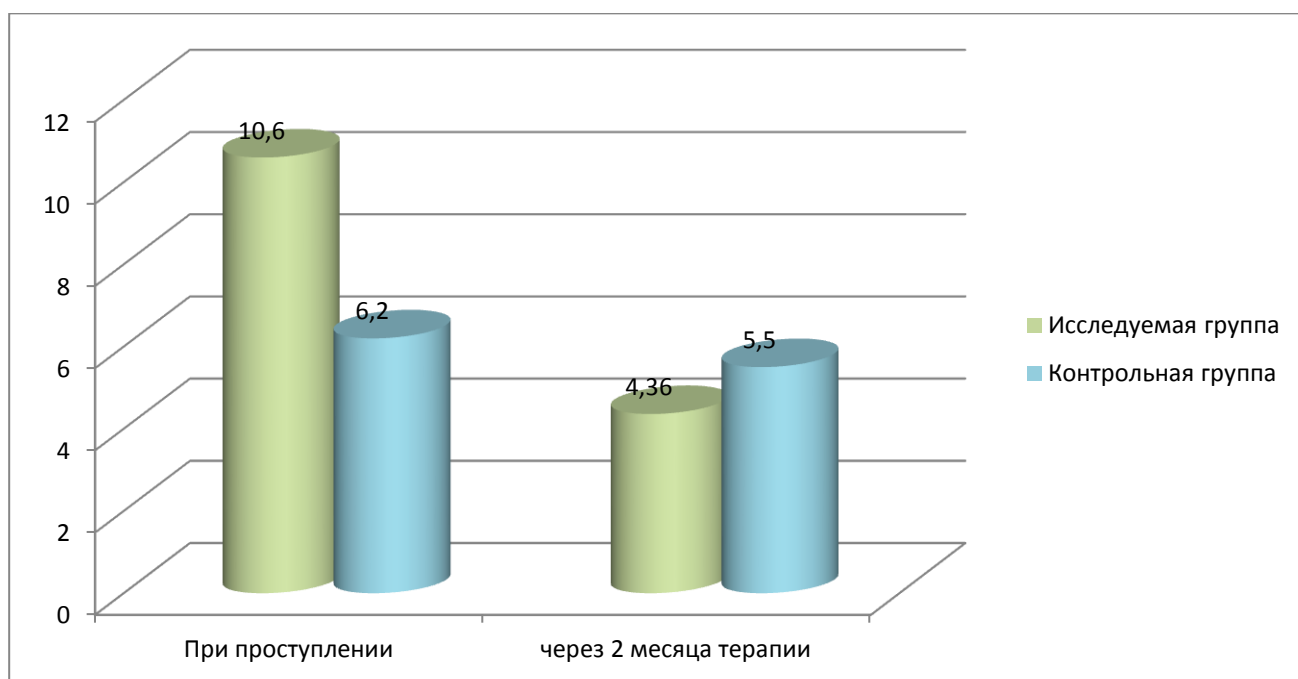


Рисунок 13. Динамика интерлейкина-6 в обеих группах

Все больные принимали поддерживающие дозы аспирина 75 мг в день и клопидогрел 75 мг/ тикагрелор 180 мг в день. Эффективность аспирина оценивалась по агрегации тромбоцитов с индукцией адреналином, а клопидогрела/тикагрелора – АДФ. Через 2 месяца терапии обнаружено статистически значимое снижение адреналин-индуцированной агрегации тромбоцитов в основной группе по сравнению с контролем. Таким образом, можно предполагать, что Ропрен усиливает антиагрегационный эффект аспирина, но механизм этого неясен (таблица 22, рисунок 14). Влияния Ропрена на АДФ-индуцированную агрегацию тромбоцитов не обнаружено (таблица 23).

Таблица 22. Динамика агрегации тромбоцитов при индукции адреналином (%)

	10 день	2 месяца	P
1 группа	78,3 (64,1; 91,6)	61,5 (47,4; 73,6)	<0,05
2 группа	80,7 (66,4; 91,3)	83,9 (62,6; 91,1)	>0,05
P	>0,05	<0,05	

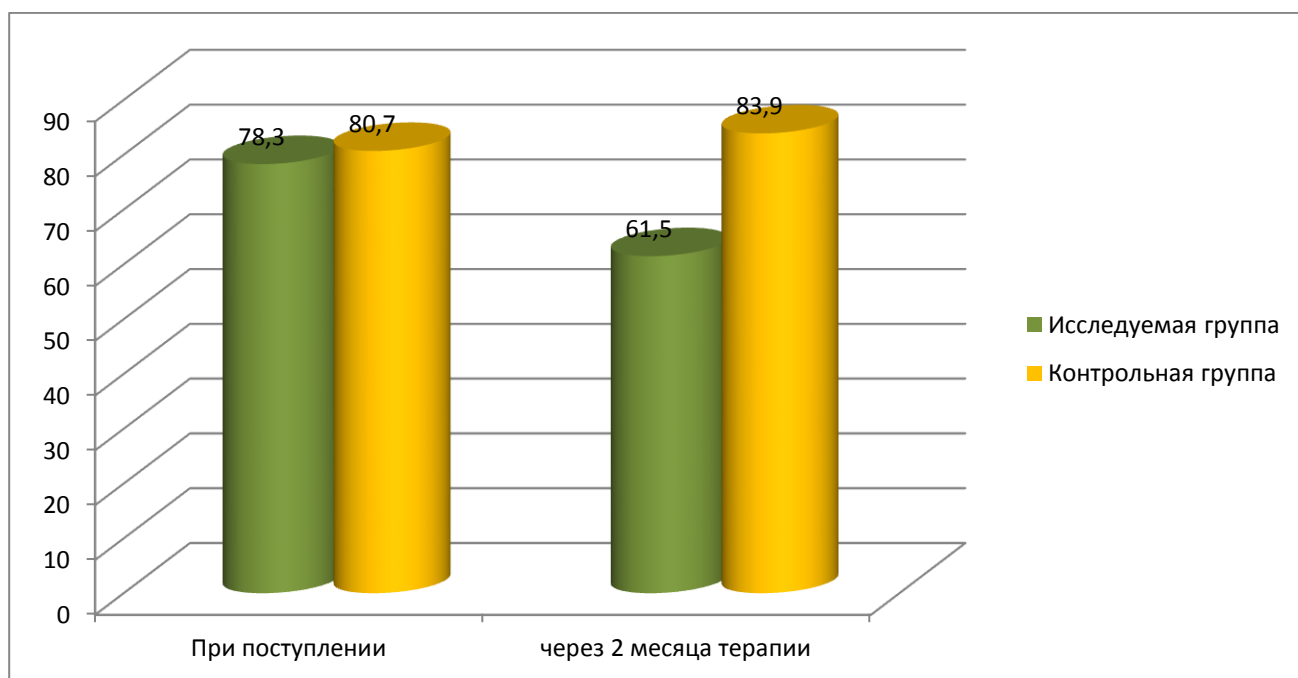


Рисунок 14. Динамика агрегации тромбоцитов при индукции адреналином в обеих группах

Таблица 23. Динамика агрегации тромбоцитов при индукции АДФ (%)

	10 день	2 мес	P
1 группа	46,9 (34,6; 58,9)	59,4 (39,8; 74,3)	>0,05
2 группа	45 (29,8; 61,5)	69,5 (46,1; 87,1)	>0,05
P	>0,05	>0,05	

Показатели коагуляционного гемостаза: общий фибриноген (таблица 24), МНО (таблица 25), АЧТВ (таблица 26), РФМК (таблица 27), между группами достоверно не различались. При этом внутригрупповая динамика отмечена

только у АЧТВ, которое закономерно уменьшалось при прекращении гепаринотерапии.

Таблица 24. Динамика общего фибриногена (г/л)

	Рандомизация	10 дней	Р исход vs 10 день
1 группа	3,3 (2,7; 4,1)	4,1 (3,4; 4,7)	>0,05
2 группа	3,5 (2,9; 4,2)	4 (3,4; 4,8)	>0,05
Р	>0,05	>0,05	

Таблица 25. Динамика МНО (отн.ед.)

	Рандомизация	10 дней	Р исход vs 10 день
1 группа	1,04 (0,99; 1,09)	1,05 (1,01; 1,11)	>0,05
2 группа	1,06 (0,98; 1,17)	1,04 (0,99; 1,09)	>0,05
Р	>0,05	>0,05	

Таблица 26. Динамика АЧТВ (сек.)

	Рандомизация	10 дней	Р исход vs 10 день
1 группа	48,8 (31,1; 80,2)	30,4 (27,9; 32)	<0,05
2 группа	42,3 (33,1; 55,8)	28,9 (26,7; 34)	<0,05
Р	>0,05	>0,05	

Таблица 27. Динамика РФМК (%)

	Рандомизация	10 дней	Р исход vs 10 день
1 группа	7,5 (5; 10)	8 (5,5; 14)	>0,05
2 группа	6,2 (3; 9)	6,5 (4,5; 10)	>0,05
Р	>0,05	>0,05	

Известно, что кардиологические заболевания часто сопровождаются явлениями тревоги и депрессии, а при развитии инфаркта миокарда эти явления

развиваются у большинства больных, что ухудшает прогноз заболевания. В начальной точке наблюдения (1-3 день заболевания) на фоне острого коронарного синдрома уровень депрессии по шкале самооценки CES-D был повышен в обеих группах (уровень легкой депрессии). В основной группе через 2 месяца терапии Ропреном этот уровень статистически значимо снизился, в то время как в контрольной группе этого не наблюдалось (таблица 28, рисунок 15).

Таблица 28. Динамика уровня депрессии по шкале CES-D (баллы)

	Начальная точка	Через 2 месяца	P
1 группа	18 (15,5; 20,5)	8 (6,5; 9,5)	<0.05
2 группа	16 (12; 20)	14,5 (10; 20)	>0.05
P	>0.05	<0.05	

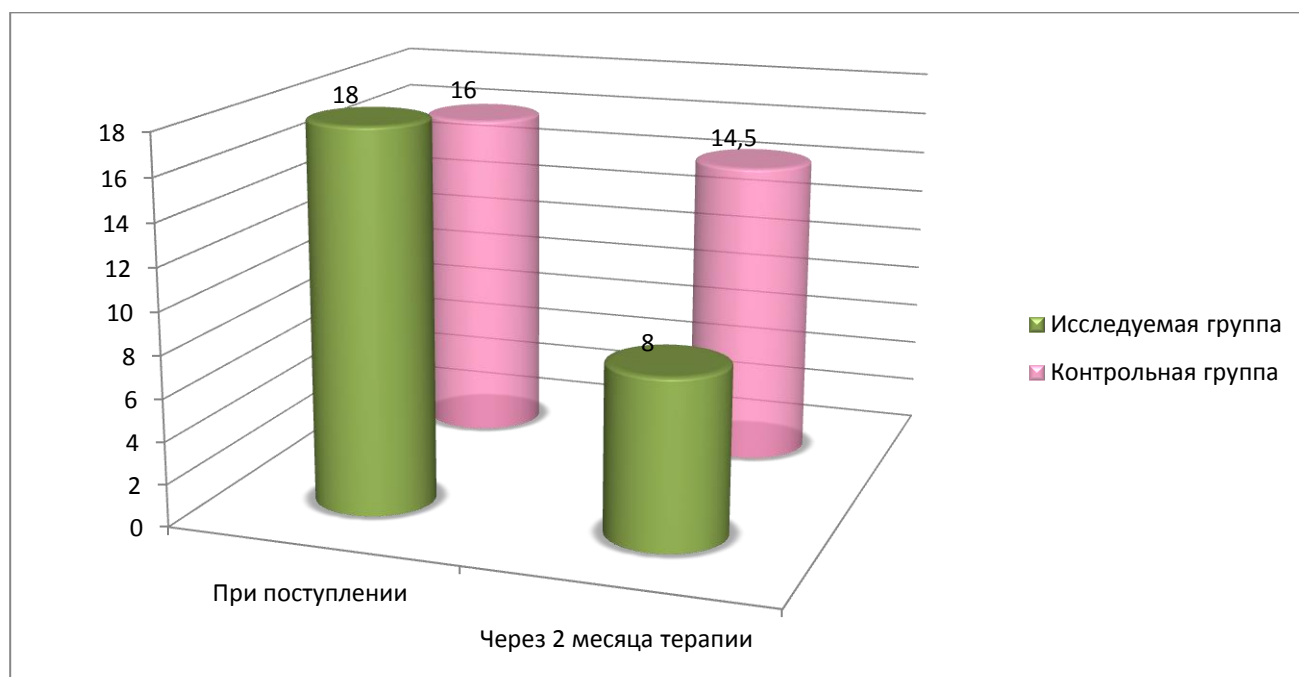


Рисунок 15. Динамика уровня депрессии по шкале CES-D в обеих группах

У пациентов в обеих группах уровень тревоги по шкале Шихана при поступлении в среднем оценивался как клинически значимый. Через 2 месяца терапии в обеих группах уровень тревоги снизился до нормальных значений, но в основной группе это снижение было более выражено и достигло

статистической значимости и по сравнению с начальной точкой и по сравнению с контрольной группой (таблица 29, рисунок 16).

Таблица 29. Динамика уровня тревоги по клинической шкале самооценки Шихана (баллы)

	Начальная точка	Через 2 месяца	P
1 группа	30 (17,5; 39)	5,5 (5; 14)	<0.05
2 группа	25,5 (16; 36)	12 (7; 24)	>0.05
P	>0.05	<0.05	



Рисунок 16. Динамика тревоги по клинической шкале самооценки Шихана в обеих группах

По шкале Тейлора у пациентов в основной группе уровень тревоги оценивался как средний с тенденцией к высокому, а в исследуемой - средний с тенденцией к низкому. Достоверных различий по этому показателю выявлено не было. Так как по данной шкале оценка проводится один раз в ранние сроки после инфаркта миокарда, повторно уровень тревоги по шкале Тейлора не определялся согласно правилу использования (таблица 30).

Таблица 30. Уровень личностной тревоги по шкале Тейлора (баллы)

	Начальная точка
1 группа	15,5 (9,5; 20,5)
2 группа	14 (9; 19)
P	>0.05

У многих больных хронической ИБС когнитивные функции снижены. При развитии инфаркта миокарда в результате нарушений центральной гемодинамики ухудшается и церебральный кровоток, что резко ухудшает когнитивные функции. В обеих группах через 2 месяца от начала заболевания уровень когнитивных функций по шкале МОСА повысился, но в 1 группе на фоне терапии Ропреном это повышение было более выражено и этот уровень стал статистически значимо более высоким, чем в контрольной группе (Таблица 31, Рисунок 17).

В одном случае в контрольной группе были зафиксированы суицидальные мысли.

Таблица 31. Динамика уровня когнитивных функций по шкале МОСА (баллы)

	Исходно	Через 2 месяца	P
1 группа	23 (21; 25)	26,5 (25; 28)	<0.05
2 группа	24 (23; 25)	25 (22; 26).	<0.05
P	>0.05	<0.05	

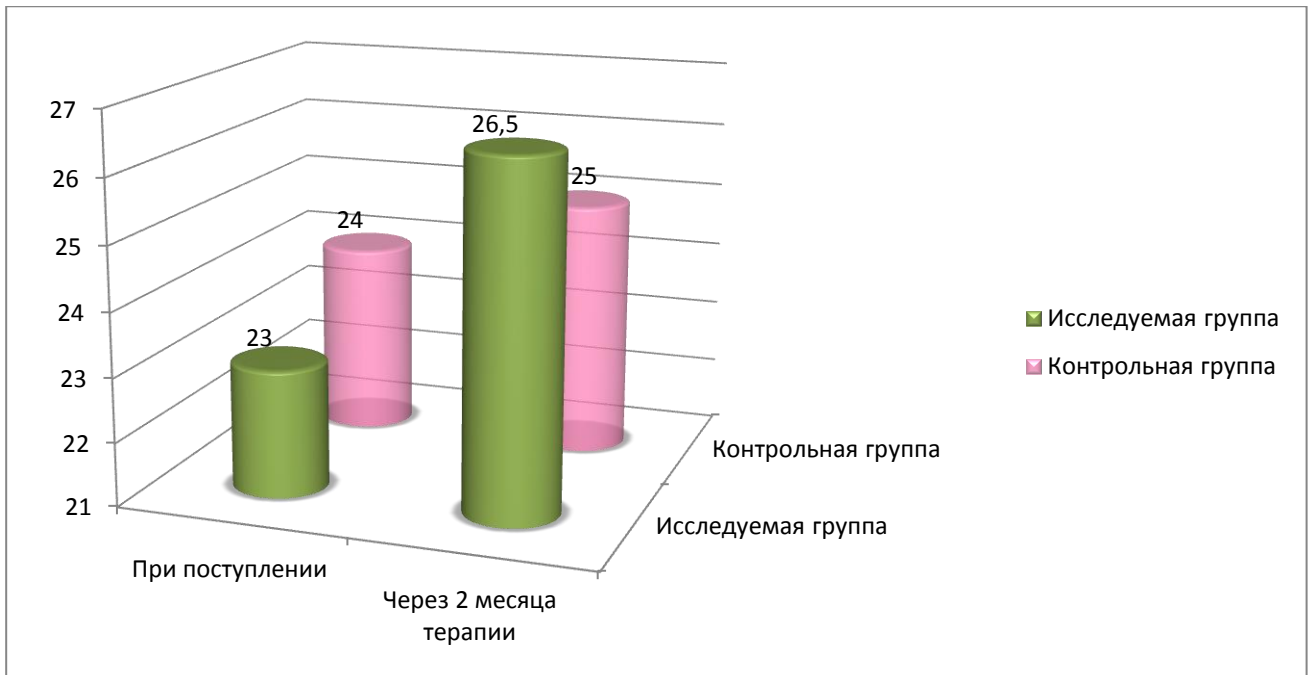


Рисунок 17. Динамика уровня когнитивных функций по шкале МОСА в обеих группах

ГЛАВА IV. ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ

Заболевания сердечно – сосудистой системы в РФ являются причиной смерти в 56,9 % случаев [26]. На сегодняшний день основными задачами лечения ОИМ является первичная и вторичная профилактика данного заболевания.

Как известно, дислипидемия является одним из основных факторов риска развития сердечно-сосудистых заболеваний, в частности, ишемической болезни сердца. В настоящее время доказана прямая связь между прогрессированием атеросклероза и повышенным уровнем ЛПНП, которые являются независимым предиктором. В гиполипидемической терапии используются различные препараты: статины, фибраты, секвестранты желчных кислот, ингибиторы абсорбции холестерина, никотиновая кислота и омега-3 жирные кислоты, которые имеют различные механизмы действия и фармакокинетические свойства. Наиболее широко назначаемыми препаратами являются ингибиторы HMG-CoA редуктазы или статины [81]. В настоящее время наиболее эффективными статинами с большой доказательной базой являются аторвастатин, розувастатин.

По химической структуре статины состоят из фармакофора и замещающей группы. Фармакофор представляет собой участок гидроксигептановой кислоты, который схож с HMGCoA. Еще одна составляющая молекулы статина – это кольцевая система, состоящая из сложной гидрофобной структуры, ковалентно связанной с фармакофором. Эта система участвует в связывании с ферментом HMG-CoA редуктазой. Статины различаются между собой своей гидрофобной кольцевой структурой и замещающей группой. Эти различия в структуре влияют на фармакологические свойства статинов, такие как сродство к активному сайту фермента HMG-CoA редуктазы, скорость проникновения в клетки печени по сравнению с внепеченочными клетками, биодоступность, биохимический

метаболизм и механизмы выведения, которые влияют на период полураспада активного соединения. Статины существуют в двух формах: лактон (неактивная) и оксикислота с незамкнутым кольцом (активная) формы. Симвастатин и ловастатин являются пролекарствами, которые в организме превращаются в активные метаболиты. Остальные статины находятся в активной форме в виде β -гидрокси кислоты. Исходя из химической структуры, более сильное сродство к ферменту HMGCR имеется у розувастатина, что, считается, связано с его более высокой эффективностью в снижении ЛПНП-Х [82]. Выделяют также статины натуральные или производные грибов (тип 1) и синтетические (тип 2). К 1 типу относятся симвастатин, правастатин и ловастатин, ко 2 – флувастатин, аторвастатин, розувастатин и церивастатин. Основное различие заключается в замене фторфенильной группы у статинов 2 типа и бутирильной группы у статинов 1 типа [83]. Также одним из основных свойств статинов является липофильность, поскольку с ней связана их гепатоселективность. Чем выше липофильность, тем выше уровень воздействия на печеночную ткань. Ввиду этого свойства, у всех статинов, кроме питавастатина, есть эффект первого прохождения, а также это позволяет им пассивно проникать во внепеченочные клетки, чем и обусловлены нежелательные побочные эффекты.

Основной эффект статинов заключается в ингибировании одного из ключевых ферментов мевалонатного пути – HMG-CoA редуктазы, что приводит к снижению биосинтеза холестерина. Наряду с ингибированием HMG-CoA редуктазы статины также ингибируют выработку геранилгеранилпирофосфата (GGPP) и фарнезилпирофосфата (FPP), которые являются ключевыми промежуточными соединениями для посттрансляционных событий нескольких клеточных сигнальных белков, принимающих участие в поддержании моторики, формы клетки, дифференциации, пролиферации. Этим объясняются плейотропные эффекты, включающие уменьшение воспалительного процесса, накопление этерифицированного холестерина в макрофагах, повышение стабильности атеросклеротических бляшек, повышение эндотелиальной NO-синтазы, восстановление активности тромбоцитов и процессов коагуляции [84,

85]. Все вышеописанные эффекты и способствуют уменьшению коронарных событий, как первичных, так и вторичных.

Статины остаются наиболее эффективными гиполипидемическими соединениями, которые снижают показатель смертности у пациентов с ИБС. Однако некоторая часть пациентов страдает от побочных эффектов, что приводит к прекращению приема статинов и недостижению целевых уровней липидов. Чаще всех отмечаются рабдомиолиз и повышение уровня печеночных ферментов [86, 87].

В различных клинических исследованиях в 0,5-2% случаев выявлялось повышение аминотрансфераз у пациентов, получающих статины. В данном случае используется термин «трансаминит», при котором уровень ферментов печени повышается при отсутствии гистопатологических изменений [80]. Основной механизм до сих пор остается неясным. Возможно, это результат изменения компонентов и проницаемости мембраны гепатоцитов, что приводит к «утечке» ферментов печени. Такое влияние на печень также отмечалось при применении других классов гиполипидемических препаратов, включая смолы, которые не всасываются. Поэтому есть предположения, что это может быть связано с самим процессом снижения уровня липидов, а не выражение гепатотоксичности [88, 89].

По данным некоторых исследований клинически значимое повреждение печени при приеме статинов не частое, но может индуцировать выраженную гепатотоксичность. Среди всех статинов аторвастатин и симвастатин приводили к повреждению печени с фатальным исходом [90]. Хотя по другим исследованиям таких данных не было получено и описывалось, что повреждение печени разрешается при снижении дозировки или отмене препарата, не приводя к хронизации процесса или смерти [91]. Стоит отметить, что в данных исследованиях использовался закон Хи для прогнозирования токсичности и 10% риска смерти. Данная гипотеза гласит, что у печени есть эффективная способность экскретировать билирубин; если препарат нанес ей достаточное для ослабления этой способности повреждение, это может привести к потенциально

фатальным последствиям, то есть, к 10% летальности или необходимости в пересадке. При этом необходимы следующие требования:

1. Лекарство вызывает печеночноклеточное нарушение, которое обычно проявляется как трех- или более кратное превышении верхнего предела нормы трансаминаз.

2. Повышение верхнего предела нормы общего билирубина сыворотки как минимум в 2 раза у пациентов с сопутствующим трехкратным повышением трансаминаз без признаков холестаза (повышения щелочной фосфатазы) или синдрома Гилберта.

3. Нет других причин повреждения печени: вирусный гепатит, использование гепатотоксического препарата, гипотония или застойная сердечная недостаточность, в особенности правосторонняя [92].

В настоящее время проводились немногочисленные исследования по гепатопротекции при статинотерапии. В популяции таких пациентов небольшое количество, но и они требуют к себе внимания, так как польза при применении статинов и воздействие их на конечные точки значительна.

Рядом авторов было показано, что ожирение тесно связано с развитием как сердечно-сосудистых заболеваний, метаболического синдрома, сахарного диабета 2 типа, так и неалкогольной жировой болезнью печени (НАЖБП). Последняя клинически почти не имеет проявлений, протекает она в виде стеатоза печени и неалкогольного стеатогепатита (НАСГ) [93]. НАЖБП не является противопоказанием к назначению статинов, однако при выявлении повышенного более, чем в 3 раза уровня трансаминаз, требуется коррекция терапии. В этом случае возможно использование комбинации статина с урсодезоксихолевой кислотой [94]. В настоящее время разработаны схемы назначения УДХК [95]. При этом отмечается, что при применении последней у пациентов с НАЖБП наблюдается уменьшение выраженности стеатоза, фиброза печени, эффектов липотоксичности, а также нормализация липидного спектра, уменьшение инсулинорезистентности и уменьшение толщины комплекса интима-медиа [96].

Хотя в большом количестве случаев пациенты, у которых наблюдается трансаминит, получают лечение другими группами липидснижающих препаратов, что является, хоть и не столь эффективной, но все-таки необходимой терапией. Однако по данным некоторых исследований было показано, что статины – это хорошо переносимая и тщательно изученная группа лекарственных препаратов, побочные эффекты которых имеют место, но не требуют коррекции дозировки/ отмены (лишь в случае рабдомиолиза со значительным повышением креатинкиназы и цирроза печени в терминальной стадии) [97]. Учитывая, что на сегодняшний день заболевания печени выявляются в большем количестве (включая все чаще выявляемую неалкогольную болезнь печени), необходимость более тщательно назначать терапию становится актуальнее.

В представленной нами работе был доказан гепатопротекторный эффект Ропрена, который проявился менее частым повышением АСТ/АЛТ и, соответственно, отсутствием необходимости в уменьшении дозы или отмене статина. Это дает основание предполагать более эффективную терапию статинами «под прикрытием» Ропрена, особенно у пациентов с уже имеющейся сопутствующей патологией печени.

Различие в терапии статинами между контрольной и исследуемой группами дало нам основание ожидать более низкие показатели общего холестерина, холестерина ЛПНП и более высокие показатели ЛПВП. Но данного различия мы не увидели, вероятно, из-за небольшого числа наблюдений. Также не отмечалось влияния Ропрена на уровень триглицеридов, так как на них прямого действия статинов нет.

Небольшое, но статистически значимое повышение уровня амилазы в течение 2-х месяцев после острого инфаркта миокарда в обеих группах, вероятно, надо рассматривать как восстановление функции поджелудочной железы после тяжелого состояния. Основанием для этого служит то, что динамика происходит в пределах нормальных значений. Хотя в литературе есть данные о нормализации функции поджелудочной железы под влиянием Ропрена,

в настоящей работе такого эффекта Ропрена не зафиксировано. Вероятно, что «нормализации» такой функции у наших пациентов не требовалось.

Одними из ключевых показателей острого повреждения миокарда являются кардиоспецифические маркеры – КФК-МВ и тропонин I. В норме они находятся в кардиомиоцитах, а при их повреждении попадают в свободный кровоток, в результате чего их уровень в этом кровотоке резко повышается. По величине их пикового значения, которое происходит через 12 – 24 часа от начала ангинозного приступа можно косвенно оценивать размер ишемического повреждения миокарда. В первые часы заболевания необходимо провести мероприятия по устранению ишемии и снижению зоны некроза с целью чего выполняется инвазивная коронарная ангиография, которая является золотым стандартом оказания помощи при остром коронарном синдроме. При реканализации коронарной артерии пик повышения кардиоспецифических маркеров развивается несколько раньше, при сохранении окклюзии коронарной артерии – несколько позже. Некоторое дополнительное повреждение миокарда происходит во время реканализации и стентирования коронарной артерии.

Учитывая экспериментальные данные о наличии у Ропрена кардиопротективного эффекта, одной из задач настоящего исследования была оценка этого эффекта у больных острым инфарктом миокарда. Эта оценка проводилась по пиковому значению КФК-МВ и Тропонина I. Обнаружено закономерное снижение этих показателей к 10-у дню заболевания в обеих группах. Различий по уровням этих ферментов между группами не обнаружено. Вероятно, это обусловлено следующим обстоятельством. Объем некротизированного миокарда определяется, в основном, временем ишемии миокарда и качеством/ полнотой восстановления антеградного коронарного кровотока в инфаркт-связанной коронарной артерии. Ропрен назначался после периода ишемии и реканализации коронарной артерии. Даже если этот препарат действительно обладает кардиопротективным эффектом он не смог проявиться при таком режиме назначения. Можно обсуждать назначение Ропрена после тромболитика с признаками реперфузии, но до ЧКВ, что теоретически может

уменьшить повреждение миокарда во время этой процедуры, но вклад этого повреждения относительно самого исходного инфаркта миокарда очень незначителен. Для верификации кардиопротективного эффекта Ропрена целесообразно назначать его в период ишемии миокарда до коронарной реперфузии. Но в рамках проведенного исследования такой возможности назначения препарата не предусматривалось.

Малоновый диальдегид (МДА) образуется в организме при деградации полиненасыщенных жиров активными формами кислорода, служит маркером перекисного окисления жиров и оксидативного стресса. Концентрация МДА соотносится с некоторыми клиническими признаками ИБС (функциональный класс заболевания, данные ЭКГ). Она может быть использована для прогноза инфаркта миокарда без зубца q и нестабильной стенокардии как в раннем, так и в отдаленном периоде заболевания. Уровень малонового диальдегида выше 100 ммоль/л является неблагоприятным прогностическим маркером. В обеих группах уровень малонового диальдегида был значительно ниже этого уровня. Исходя из этого, прогноз заболевания включенных в исследование больных был благоприятным. Это подтверждается низкой летальностью в обеих группах. Причина заключается в критериях включения и исключения в исследование, когда самые тяжелые, коморбидные больные в исследование не включались. Существенной динамики уровня малонового диальдегида внутри групп, а также различий этого уровня между группами не обнаружено. По данным литературы при назначении Ропрена больным с алкогольной болезнью печени было отмечено повышение уровня общих антиоксидантов в сыворотки крови: через 6 недель — на 94 %, через 8 недель — на 175 % [64]. В настоящей работе, исходя из уровней малонового диальдегида, Ропрен не оказывает влияния на процессы перекисного окисления липидов.

Интерлейкины — это группа цитокинов, т.е. небольшие пептидные информационные молекулы, биологически активные вещества синтезируемые в основном лейкоцитами. Также они производятся мононуклеарными фагоцитами и другими тканевыми клетками. Интерлейкины являются частью иммунной

системы организма, обеспечивают активацию и взаимодействие иммунокомпетентных клеток в процессе иммунного ответа, а также регулирующих процессы миело-, эритропоэза. Провоспалительные цитокины, такие как интерлейкины: ИЛ-6, ИЛ-8, ИЛ-1b и фактор некроза опухоли (ФНО), а также С-реактивный белок (СРБ) играют важную роль в патогенезе ИБС [98], в частности, СРБ и ИЛ-6 могут быть маркерами долгосрочного прогноза как у практически здоровых лиц, так и у пациентов с ИБС. При ИМ пик концентрации СРБ коррелирует с максимальным увеличением концентрации ИЛ-6 [99, 100]. Выработка СРБ регулируется цитокинами в том числе интерлейкином-6 [101]. Интерлейкин-6 в сыворотке больных инфарктом миокарда встречается чаще, чем лейкоцитоз, ускорение СОЭ, подъём температуры и его даже предлагают использовать как маркёр инфаркта миокарда. В проведенном исследовании обнаружено статистически значимое снижение уровня интерлейкина-6 через 2 месяца терапии Ропреном по сравнению с контрольной группой. Таким образом, обнаружен уже описанный в литературе противовоспалительный эффект полиперенолов [102]. В данном случае этот противовоспалительный эффект может способствовать стабилизации атеросклеротических бляшек и профилактике повторных коронарных катастроф. Хотя процессы воспаления при ИБС, в частности, ОКС, активно изучаются, пока не существует противовоспалительного препарата, который доказал бы свой положительный эффект при этом заболевании. Согласно рекомендациям используются только статины, у которых плеiotропный противовоспалительный эффект некоторые авторы считают не менее важным, чем гипохолестериновый. Поэтому обнаруженный противовоспалительный эффект Ропрена, который проявился даже на фоне терапии большими дозами аторвастатина, представляется перспективным для дальнейшего изучения.

Противовоспалительный эффект Ропрена согласуется с аналогичным эффектом, полученным в различных клинических исследованиях полипренолсодержащих препаратов (Ропрен, Олеопрен, Гамапрен, Фоспренил, Фортепрен). На сегодняшний день доказанная эффективность применения

полипrenoлов и их противовирусный, детоксикационный, гепатопротекторный эффекты, а также способность формирования Th1 и Th2 иммунного ответа посредством стимуляции продукции цитокинов показывает высокую эффективность при лечении широкого круга заболеваний.

Известно, что в основе терапии воспалительных процессов лежит фармакологическая коррекция воспалительной реакции организма. Так как противовоспалительные препараты стероидного и нестероидного происхождения, обладают различным побочным действием, в связи с чем их применение представляется не всегда эффективным и недостаточно безопасным. Это обуславливает поиск перспективных противовоспалительных средств, растительного происхождения, которые могут быть лишены подобных недостатков. Имеются также данные о наличии противовоспалительной активности у ряда экстрактов, полученных из растений Сибири.

Ранее было показано, что полипrenoлы, полученные из различных растительных источников, обладают иммуномодулирующей и противовирусной активностью, что запустило разработку и внедрение в практическую ветеринарную медицину таких препаратов, как фоспренил и гамапрен.

Очень важным представляется обнаружение влияния Ропрена на психику пациентов. Известно, что симптомы расстройств депрессивного спектра выявляются у 10 - 65% пациентов, госпитализированных по поводу ИМ, при этом до 22% из них имеют выраженное депрессивное расстройство («большую» депрессию) [103, 104]. Психологическая депрессия резко ухудшает прогноз заболевания, в том числе повышает риск летального исхода [105]. Также часто при ИМ развиваются тревожные расстройства: по разным оценкам эта частота составляет от 16,7 до 59,5% [106, 107]. Максимальная выраженность тревожных расстройств приходится на первые 12 часов с момента развития ИМ, отражая, по-видимому, естественный ответ на угрожающую жизни ситуацию, однако у 50% пациентов тревога сохраняется в течение последующих 12 месяцев [108, 109]. Тревога, как и депрессия, повышает риск развития жизнеугрожающих осложнений инфаркта миокарда [110, 111, 112]. В проведенном исследовании

Ропрен уменьшил частоту и выраженность развития и депрессии и тревоги у больных в постинфарктном периоде, что предполагает и более благоприятное течение основного заболевания.

Ухудшение когнитивных функций часто встречается у больных ИБС и гипертонической болезнью, особенно при увеличении возраста пациентов [113, 114]. Наиболее выражены эти нарушения при наличии сердечной недостаточности [115]. Даже при стабильной ИБС умеренные когнитивные расстройства повышают риск смерти [116]. При развитии ИМ когнитивные функции резко ухудшаются вплоть до развития деменции [117], т.к. инфаркт миокарда чаще всего развивается на фоне атеросклероза, который поражает как коронарные, так и церебральные артерии. Это резко ухудшает состояние пациента и повышает риск летального исхода. Показанное в настоящей работе улучшение когнитивных функций при назначении Ропрена не только улучшает качество жизни больных, но и возможно улучшит отдаленные исходы заболевания.

В реальной клинической практике больным с ИМ из психотропных препаратов назначают только седативные препараты, в основном для улучшения сна. При развитии делирия добавляют в/в нейролептик галоперидол, а в тяжелых случаях – даже пропофол. То есть в стандартах терапии у больных ИМ препараты для улучшения психического статуса вообще не предусмотрены. Вероятно, это следствие того, что больные и без них получают большое количество препаратов, и приходится бороться с полипрагмазией. Но психический статус пациентов – это один из компонентов, который определяет качество жизни: и самих пациентов и их родственников. Учитывая, что средняя продолжительность жизни граждан России, как и других развитых стран, постепенно растет, в частности и в результате эффективного лечения ИМ, будет увеличиваться и количество пациентов с возраст-ассоциированными нарушениями психики. Поэтому представляется, что проблема психического статуса в постинфарктный период – это пока недооцененная проблема современной медицины. Полипренол-содержащий препарат Ропрен может стать

одним из этапов решения этой проблемы.

Подавление агрегационной функции тромбоцитов является обязательным компонентом терапии ИБС, и особенно острого коронарного синдрома. Эта терапия снижает риск сосудистой смерти и повторных инфарктов миокарда. С этой целью назначается т.н. двойная антитромбоцитарная терапия: ацетилсалициловая кислота и блокатор P2Y₁₂ рецепторов тромбоцитов (в настоящем исследовании – клопидогрел и тикагрелор). Антиагрегационный эффект ацетилсалициловой кислоты оценивают по агрегации тромбоцитов при индукции адреналином, а блокатора P2Y₁₂ рецепторов тромбоцитов - АДФ. В проведенном исследовании обнаружено, что адреналин-индуцированная агрегация тромбоцитов через 2 месяца терапии Ропреном оказалась значительно ниже, чем в контрольной группе. Из этого можно сделать вывод, что Ропрен усиливает антиагрегационный эффект аспирина. Ацетилсалициловая кислота – это незаменимый компонент антитромбоцитарной терапии. Известно, что у части больных имеет место толерантность к аспирину (аспиринорезистентность), т.е. недостаточная эффективность его действия, что ассоциируется с повышенным риском повторных сосудистых катастроф [118]. Использование Ропрена в качестве «усилителя» антиагрегационного эффекта аспирина представляется очень перспективным. Как механизм антиагрегантного эффекта Ропрена можно предполагать улучшение функции мембран тромбоцитов.

Однако в контрольной группе, несмотря на проводимую двойную антитромбоцитарную терапию, уровень адреналин-индуцированной агрегации тромбоцитов был в пределах нормальных значений, т.е. антиагрегационного эффекта не наблюдалось, что, возможно связано с наличием в этой группе аспирина-/клопидогрел-резистентных пациентов, либо обусловлено небольшой выборкой. Поэтому антиагрегантный эффект Ропрена требует дополнительного подтверждения. Если этот эффект Ропрена подтвердится в следующих исследованиях, можно обсуждать вопрос о пролонгированном приеме этого препарата как антиагреганта у больных ИБС.

ВЫВОДЫ

1. Гепатопротекторный эффект Ропрена у больных с острым коронарным синдромом на фоне приема аторвастатина 40 мг в день проявляется в виде уменьшения частоты 3-х кратного повышения выше верхней границы нормы АСТ/АЛТ: 3 против 9 ($<0,05$) в основной и контрольной группах соответственно.

2. При 2-месячной терапии Ропреном больных с острым коронарным синдромом уменьшаются уровни депрессии и тревоги и улучшаются когнитивные функции пациентов.

3. Влияния Ропрена на липидный спектр у пациентов с острым коронарным синдромом не обнаружено.

4. Влияния Ропрена на размер образующегося некроза миокарда у пациентов с острым коронарным синдромом по данным пиковых значений КФК-МВ и Тропонин I не обнаружено.

5. У пациентов с острым коронарным синдромом обнаружен противовоспалительный эффект Ропрена в виде уменьшения уровня интерлейкина-6 по сравнению с контрольной группой через 2 месяца терапии: 4,36 (2,61; 8,95) против 5,5 (3,3; 8,4) пг/мл ($<0,05$).

6. При назначении Ропрена больным с острым коронарным синдромом происходит уменьшение адреналин-индуцированной агрегации тромбоцитов через 2 месяца терапии.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

У всех пациентов с острым коронарным синдромом в дополнение к стандартной терапии рекомендовано назначение препарата «Ропрен» по 8 капель 3 раза в день в течение 3 недель, затем по 3 капли 3 раза в день в течение 5 недель с целью профилактики гепатотоксичного эффекта статинов и улучшения психического состояния больных.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ:

- АДФ – аденозиндифосфат
АКШ – аорто-коронарное шунтирование
АЛТ – аланинаминотрасфераза
АПФ – ангиотензинпревращающий фермент
АСТ – аспартатаминотрасфераза
АЧТВ – активированное частичное тромбопластиновое время
БРА – блокаторы рецепторов ангиотензина
ГГТ – гамма-глутамилтранспептидаза
ИБС – ишемическая болезнь сердца
ИМ – инфаркт миокарда
ИСКА – инфаркт-связанная артерия
ИФА – иммуно-ферментный анализ
КАГ – коронарная ангиография
КФК – креатинфосфокиназа
КФК-МВ – фракция МВ креатинфосфокиназы
ЛПВП – липотротейны высокой плотности
ЛПНП – липопротейны низкой плотности
МДА – малоновый диальдегид
МНО – международное нормализованное отношение
НС – нестабильная стенокардия
ОИМ – острый инфаркт миокарда
ОКС – острый коронарный синдром
РФМК – растворимые фибрин-мономерные комплексы
ССЗ – сердечно-сосудистые заболевания
ХСН – хроническая сердечная недостаточность
ЧКВ – чрескожное коронарное вмешательство
ЭКГ – электрокардиограмма
ЭхоКГ – эхокардиография
STEMI – инфаркт миокарда с подъемом сегмента ST

MINOCA – инфаркт миокарда с необструктивными коронарными артериями

МОСА – Монреальская шкала оценки когнитивных функций

nonSTEMI – инфаркт миокарда без подъема сегмента ST

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- 1 Драпкина, О.М. Атерогенная дислипидемия и печень / О.М. Драпкина, Е.Л. Буеверова, В.Т. Ивашкин // Атеросклероз и дислипидемии. – 2010. – №1. – С.25-31
- 2 Драпкина, О.М. Метаболический синдром: проблема гепатотоксичности при лечении статинами / О.М. Драпкина, М.В. Костюкевич // Атеросклероз и дислипидемии. – 2011. - №3. – С.45-51
- 3 Лазебник, Л.Б. Метаболический синдром и органы пищеварения / Л.Б. Лазебник, Л.А. Звенигородская. — М.: Анахарсис, 2009. — 184 с
- 4 Hartley, M.D. B. Lipid bilayer nanodisc platform for investigating polyprenol-dependent enzyme interactions and activities / M.D. Hartley, P.E. Schneggenburger, B. Imperiali // Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A. 2013. – 110. – P.20863–20870
- 5 Бакунина, Н.С. Фармакология полипренолов как адаптогенов, снижающих интенсивность процессов гликирования / Н.С. Бакунина, Р.И. Глушаков, Н.И. Тапильская, П.Д. Шабанов // Обзоры по клинической фармакологии и лекарственной терапии. – 2013. – Т.4. - №11. – С.44-53
- 6 Cantagrel, V. SRD5A3 is required for converting polyprenol to dolichol and is mutated in a congenital glycosylation disorder / V. Cantagrel , D.J. Lefeber et al // Cell. - 2010. - 142(2). – P.203–217
- 7 Лукьянов, П.А. Современная гликобиология и медицина / П.А. Лукьянов, Н.В. Журавлева // Вестник ДВО РАН. - 2004. - №3. - С. 24 – 34
- 8 Jin, Q.W. Synthesis of methoxynor polyisoprenoid alcohols by alkylation of (3-methoxyallyl) lithium reagents / Q.W. Jin, R.M. Coates // Collect. Czechoslov. Chem. Commun. – 2002. – 67. – P.55–74
- 9 Chouda, M. The occurrence of polyprenols in seeds and leaves of woody plants / M. Chouda, W. Jankowski // Acta Biochim. Pol. – 2005. – V.52. – №1. - P.243–253
- 10 Ohya, N. Molecular weight distribution of polyisoprene from *Lactarius volemus*

/ N. Ohya, J. Takizawa, S. Kawahara, Y. Tanaka // *Phytochemistry*. – 1998. - V. 48. – P.781–786

11 Рощин, В.И. Средство для стимуляции процессов естественной регенерации печени / В.И. Рощин, В.С. Султанов // Патент РФ № 2252026. Публикация патента: 20.05.2005 Электронный ресурс: <http://www.freepatent.ru/patents/2252026>. Дата обращения 19.04.2018

12 Монахова, И.А. Клиническое исследование эффективности и безопасности препарата «Ропрен» в лечении алкогольных психозов / Ученые записки С.-Петербургского медицинского университета // 2012. - Т.19. - №1. - С.87-90

13 Минушкин, О.Н. Полипrenoлы: опыт применения у больных алкогольным циррозом печени нового класса лекарственных препаратов (предварительные данные) / О.Н. Минушкин, Л.В. Масловский, А.А. Букшук, С.Л. Архипов, О.Ф. Шапошникова // *Кремлевская медицина*. – 2011. - №3. - С.1-5

14 Султанов, В.С. Церебропротекторные и энергостабилизирующие эффекты полипренольного препарата Ропрена при ишемии головного мозга у крыс / В.С. Султанов, И.В. Зарубина, П.Д. Шабанов // *Обзоры по клинической фармакологии и лекарственной терапии*. - 2010. - Т. 8. - №3. - С.31-47

15 Shabanov, D. Pharmacology of polyprenol-containing drugs: focus on hepatoprotective, neuroprotective and anti-ischemic effects of ropren / D. Shabanov, V.S. Soultanov // The 15th International Congress “PHYTOPHARM-2011”. – Germany, 2011. - Abstr. Book. - P.102-103

16 Монахова, И.А. Исследование терапевтических свойств препарата «Ропрен» при лечении деменций Альгеймеровского типа / И.А. Монахова, В.С. Султанов, В.Г. Агишев // Сборник тезисов Юбилейной 10-ой научно-практической конференции молодых ученых и специалистов, посвященная 125-летию основания Академии Актуальные вопросы клинической и экспериментальной медицины. - СПбМАПО, 2010. - С.168-169

- 17 Ткаченко, Е.И. Атеросклероз — как гастроэнтерологическая проблема / Е.И. Ткаченко, Л.С. Орешко // Вестник Санкт-петербургского университета. - 2013. – Т.11. - №1. С.17-25
- 18 Карпов, Р.С. Атеросклероз: патогенез, клиника, функциональная диагностика, лечение / Р.С. Карпов, В.А. Дудко. – Томск: СТТ, 1998. – 672 с.
- 19 Аронов, Д.М. Некоторые аспекты патогенеза атеросклероза / Д.М. Аронов, В.П. Лупанов // Атеросклероз и дислипидемии. - 2011. - №1. - С. 48-56
- 20 Libby, P. Mechanisms of acute coronary syndromes and their implications for therapy / *New England Journal of Medicine*. – 2013. – V. 368(21). – P. 2004–2013
- 21 Roth, G.A. Global and regional patterns in cardiovascular mortality from 1990 to 2013 / G.A. Roth, M.D. Huffman, A.E. Moran, et al // *Circulation*. – 2015. – V. 132(17). – P.1667-1678
- 22 Libby, P. Requiem for the “vulnerable plaque” / P. Libby, G. Pasterkamp // *Eur Heart J*. – 2015. – V. 36(43). – P.2984-2987
- 23 Burke, A.P. Healed plaque ruptures and sudden coronary death: evidence that subclinical rupture has a role in plaque progression / A.P. Burke, F.D. Kolodgie, A. Farb, et al // *Circulation*. – 2001. – V.103(7). – P.934-940
- 24 Naghavi, M. From vulnerable plaque to vulnerable patient: a call for new definitions and risk assessment strategies: Part II / M. Naghavi, P. Libby, E. Falk, et al // *Circulation*. – 2003. - V.108(15). – P.1772-1778
- 25 Libby, P. Inflammation in atherosclerosis // *Nature*. – 2002. – V. 420(6917). – P.868-874
- 26 Makki, N. Acute Coronary Syndrome / N. Makki, T.M. Brennan, S. Girotra // *Journal of Intensive Care Medicine*. – 2019. – V. 30(4). – P.186–200
- 27 Клинические рекомендации ЕОК/ЕОА по диагностике и лечению дислипидемий, 2016 // *Российский кардиологический журнал*. – 2017. - № 5(145). - 77 с.
- 28 Grundy, S.M. Implications of recent clinical trials for the national cholesterol education program adult treatment panel III guidelines // *Circulation*. – 2004. – V.

110(2). – P.227–239

29 Weng, T.-C. A systematic review and meta-analysis on the therapeutic equivalence of statins / T.-C. Weng, Y.-H.K. Yang, S.-J. Lin, S.-H. Tai // *Journal of Clinical Pharmacy and Therapeutics*. – 2009. – V. 35(2). – P.139–151

30 Санин, А.В. Фосфорилированные полипrenoлы – новый класс соединений с противовоспалительной и бронхолитической активностью / А.В. Санин, И.В. Ганшина, Г.Ф. Судьина и др. // *Инфекция и иммунитет*. – 2011. - Т.1. - № 4. - С.355–360

31 Kazi, D.S. Statins for Primary Prevention of Cardiovascular Disease / D.S. Kazi, J.M. Penko, K. Bibbins-Domingo // *Medical Clinics of North America*. – 2017. – V.101(4). – P. 689–699

32 Taylor, F. Statins for the primary prevention of cardiovascular disease / F. Taylor, K. Ward, T.H. Moore, M. Burke, G. Davey Smith, J.P. Casas, S. Ebrahim // *Cochrane Database of Systematic Reviews*. – 2013(1):CD004816

33 Буланова, Е.Ю. Статины и печень // *Атеросклероз и дислипидемии*. – 2013. - №3. – С.11-16

34 Cantagrel, V. From glycosylation disorders to dolichol biosynthesis defects: a new class of metabolic diseases / V. Cantagrel, D.J. Lefeber // *Journal of Inherited Metabolic Disease*. – 2011. – V. 34(4). – P. 859–867

35 Rowland, R. L. (1956). Flue-cured Tobacco. I. Isolation of Solanesol, an Unsaturated Alcohol / R.L. Rowland, P.H. Latimer, J.A. Giles // *Journal of the American Chemical Society*. – 1956. – V. 78(18). – P.4680–4683

36 Swiezewska, E. Polyisoprenoids: Structure, biosynthesis and function / E. Swiezewska, W. Danikiewicz // *Progress in Lipid Research*. – 2005. - V. 44(4). – P.235–258

37 Pennock, J.F. Dolichol: a Naturally Occurring Isoprenoid Alcohol / J.F. Pennock, F.W. Hemming, R.A. Morton // *Nature (London)*. – 1960. – V.186. – P.470-472

38 Behrens, N.H. Dolichol monophosphate glucose: an intermediate in glucose

- transfer in liver / N.H. Behrens, L.F. Leloir // Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A. - 1970. – V. 66. – P.153-159
- 39 Zhang, Q. Synthesis and biological activity of polyprenols / Q. Zhang, L. Huang, C. Zhang, P. Xie, Y. Zhang, S. Ding, F. Xu // Fitoterapia. – 2015. – V. 106. – P. 184–193
- 40 Rip, J.W. Distribution, metabolism and function of dolichol and polyprenols / J.W. Rip, C.A. Rupar, K. Ravi, K.K. Carroll // Prog Lipid Res. – 1985. – V.24(4). – P.269-309
- 41 Cantagrel, V. SRD5A3 Is Required for Converting Polyprenol to Dolichol and Is Mutated in a Congenital Glycosylation Disorder / V. Cantagrel, D.J. Lefeber, B.G. Ng, Z. Guan, J.L. Silhavy, et al // Cell. – 2010. – V.142(2). – P.203–217
- 42 Электронный ресурс. <http://medbiol.ru/medbiol/cytology/0009653c.htm>. Дата обращения 15.04.2018
- 43 Ishiguro, T. Dolichol biosynthesis: the occurrence of epoxy dolichol in skipjack tuna liver / T. Ishiguro, Y. Morita-Fujimura, Y. Shidoji, H. Sagami // Biochem Biophys Res Commun. – 2014. – V.453. – P.277–281
- 44 Hofmann, N.R. (2017). The Who, What, and Where of Plant Polyprenol Biosynthesis Point to Thylakoid Membranes and Photosynthetic Performance / The Plant Cell. – 2017. – V.29(7). – P.1552–1553
- 45 Zhang, H. Dolichol Biosynthesis and Its Effects on the Unfolded Protein Response and Abiotic Stress Resistance in Arabidopsis / H. Zhang, K. Ohya, J. Boudet, Z. Chen, J. Yang, et al // The Plant Cell Online. – 2008. – V.20(7). – P.1879–1898
- 46 Zhou, G.-P. (2004). NMR study of the preferred membrane orientation of polyisoprenols (dolichol) and the impact of their complex with polyisoprenyl recognition sequence peptides on membrane structure / G.-P. Zhou, F.A Troy // Glycobiology. – 2004. – V.15(4). – P.347–359
- 47 Welti, M. Regulation of dolichol-linked glycosylation // Glycoconjugate Journal. – 2012. – V. 30(1). – P.51–56

- 48 Hemmerlin, A. A raison d'être for two distinct pathways in the early steps of plant isoprenoid biosynthesis? / A. Hemmerlin, J.L. Harwood, T.J. Bach // *Progress in Lipid Research*. – 2012. – V.51(2). – P.95–148
- 49 Goldstein, J.L. Regulation of the mevalonate pathway / J.L. Goldstein, M.S. Brown // *Nature*. – 1990. – V.343(6257). P.425–430
- 50 DeClue, J.E. Inhibition of cell growth by lovastatin is independent of ras function / J.E. DeClue, W.C. Vass, A.G. Papageorge, D.R. Lowy, B.M. Willumsen // *Cancer Res*. – 1991. – V. 51. – P.712–717
- 51 Fairbanks, K.P. Effects of mevinolin and mevalonate on cell growth in several transformed cell lines / K.P. Fairbanks, V.D. Barbu, L.D. Witte, I.B. Weinstein, D.S. Goodman, // *J. Cell. Physiol*. – 1986. – V.127. – P. 216–222
- 52 Schaber, M.D. Polyisoprenylation of Ras in vitro by a farnesyl-protein transferase / M.D. Schaber, M.B. O'Hara, V.M. Garsky, S.C. Mosser, J.D. Bergstrom, S.L. Moores, et al // *J. Biol. Chem*. – 1990. – V.265. – P. 14701–14704
- 53 Schmidt, R.A. Evidence for post-translational incorporation of a product of mevalonic acid into Swiss 3T3 cell proteins / R.A. Schmidt, C.J. Schneider, J.A. Glomset // *J. Biol. Chem*. – 1984. – V.259. – P. 10175–10180
- 54 Gruenbacher, G. Mevalonate metabolism in cancer / G. Gruenbacher, M. Thurnher // *Cancer Letters*. – 2015. – V.356(2). – P. 192–196
- 55 Hemmerlin, A., 2013. Post-translational events and modifications regulating plant enzymes involved in isoprenoid precursor biosynthesis // *Plant Sci*. – 2013. - 203-204. – P. 41–54
- 56 Venkateshwaran, M. A role for the mevalonate pathway in early plant symbiotic signaling / M. Venkateshwaran, D. Jayaraman, M. Chabaud, A. Genre, A.J. Balloon, J. Maeda, et al // *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A*. – 2015. – V.112. – P. 9781–9786
- 57 Кольчугина, И.Б. Фотогетеротрофная каллусная культура *figus elastica*. Формирование способности синтеза полиизопрена / И.Б. Кольчугина, Е.Н. Маркарова // *Вестн. Моск. Ун-та. Сер. 16. Биология*. - 2009. - №1. - С. 31-35

- 58 Stavenhagen, K. N- and O-glycosylation Analysis of Human C1-inhibitor Reveals Extensive Mucin-type O-Glycosylation / K. Stavenhagen, H.M. Kayili, S. Holst, C.A.M. Koeleman, R. Engel, D. Wouters, M. Wuhler // *Molecular & Cellular Proteomics*. – 2017. – V.17(6). – P. 1225–1238
- 59 Zacchi, L.F. N-glycoprotein macroheterogeneity: biological implications and proteomic characterization / L.F. Zacchi, B.L. Schulz // *Glycoconjugate Journal*. – 2015. – V. 33(3). – P. 359–376
- 60 Buczkowska, A. Genetic defects in dolichol metabolism / A. Buczkowska, E. Swiezewska, D.J. Lefeber // *Journal of Inherited Metabolic Disease*. – 2014. – V.38(1). – P. 157–169
- 61 Наровлянский, А. Н. Эффективность применения полипренилфосфатов в экспериментальной модели генитального герпеса / А.Н. Наровлянский, А.М. Иванова, Н.В. Шевлягина, Л.В. Диденко, Т.Г. Боровая и др. // *Вопросы вирусологии*. – 2015. – Т. 60(4). – С.9–13
- 62 Соболев, С.М. Полипренилфосфат натрия (фоспренил) в механизме зависимого от интерлейкина-2 восстановления ингибированной *in vivo* гиперчувствительности замедленного типа / С.М. Соболев, Т.Н. Николаева, Е.А. Григорьева, А.В. Пронин // *Медицинская иммунология*. – 2012. - Т. 14. - № 4-5. - С. 399-402
- 63 Авдеева, Ж.И. Иммуномодуляторы эндогенной и экзогенной природы / Ж.И. Авдеева, Н.А. Алпатова, А.К. Яковлев // *Медицинская Иммунология*. – 2011. - Т. 13. - № 4-5. - С. 514-537
- 64 Лацерус, Л.А. Противоопухолевая активность терпеноидов семейства *pinaceae* и потенциальные мишени их действия / Л.А. Лацерус, А.Ю. Барышников // *Российский биотерапевтический журнал*. – 2012. – Т. 11. - № 3. – С. 9-14
- 65 Basholli-Salihi, M. Phytochemical composition, anti-inflammatory activity and cytotoxic effects of essential oils from three *Pinus* spp. / M. Basholli-Salihi, R.

Schuster, A. Hajdari, D. Mulla, H. Viernstein, B. Ustafa, M. Mueller // *Pharmaceutical Biology*. – 2017. – V.55:1. – P. 1553-1560

66 Лацерус, Л.А. Противоопухолевающая активность препарата абисилин / Л.А. Лацерус, Н.М. Пинигина, З.С. Смирнова, А.Ю. Барышников // *Российский биотерапевтический журнал*. – 2010. – Т. 9. - № 1. – С. 17-20

67 Шамова, М.М. Клинические доказательства эффективности БАД «Олеопрен Нейро» в профилактике и комплексном лечении дисциркуляторной энцефалопатии сосудистого генеза / М.М. Шамова, Ю.Р. Мухаметова, А.Н. Австриевских // *Вестник ЮУрГУ. Серия «Пищевые и биотехнологии»*. - 2017. - Т. 5. - № 1. - С. 66-73

68 Султанов, В.С. Опыт клинического применения полипrenoльного препарата из хвои ели *рiсеа Abies (L.) karst* у больных деменцией альцгеймеровского типа на фоне сосудистого поражения головного мозга / В.С. Султанов, В.И. Роцин, В.Г. Агишев, И.С. Монахова, А.П. Куликов, Т.В. Никитина // *Обзоры по клинической фармакологии и лекарственной терапии*. – 2010. – Т.8(1). – С.63-64

69 Комшилова, К.А. Неалкогольная жировая болезнь печени при ожирении / К.А. Комшилова, Е.А. Трошина, С.А. Бутрова // *Ожирение и метаболизм*. – 2011. - №3. - С. 3-11

70 Голованова, Е.В. Эффективность нового растительного гепатопротектора Ропрен в терапии больных неалкогольным стеатогепатитом / Е.В. Голованова, Е.В. Винницкая, Н.А. Шапошникова, А.В. Петраков, Е.С. Мелькина // *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология*. – 2010. - №7. - С. 97-102

71 Султанов, В.С. Опыт применения нового лекарственного препарата «Ропрен» у больных при заболеваниях гепатобилиарной системы, а также алкогольной, наркотической и лекарственной интоксикации / В.С. Султанов, В.И. Роцин, Е.Н. Лаптева и др // *Мат. конф. «Идеи Пастера в борьбе с инфекциями»*. — СПб., 2008. — С. 166 – 168

- 72 Third universal definition of myocardial infarction // *European Heart Journal*. - 2012. – V.33. – P.2551–2567
- 73 ESC Guidelines for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation // *European Heart Journal*. - 2017. - Volume 39, Issue 2. – P. 119–177
- 74 ESC guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation // *European Heart Journal*. – 2015. - Volume 37, Issue 3. – P. 267-315
- 75 Адрющенко, А.В. Сравнительная оценка шкал CES-D, BDI и HADS в диагностике депрессий общемедицинской практики / А.В. Адрющенко, М.Д. Дробижев, А.В. Добровольский // *Журнал неврологии и психиатрии им. Корсакова*. - 2003. - №5. - С. 11-18.
- 76 Sheehan D.V. *The Anxiety Disease* // New York: Charles Scribner & Sons. – 1983. - 151 p
- 77 Taylor, J. A personality scale of manifest anxiety // *The Journal of Abnormal and Social Psychology*. - 1953. – V.48 (2). – P.285–290
- 78 Nasreddine, Z.S. The Montreal Cognitive Assessment, MoCA: a brief screening tool for mild cognitive impairment / Z.S. Nasreddine, N.A. Phillips, V. Bédirian, S. Charbonneau, V. Whitehead, I. Collin, J.L. Cummings, H. Chertkow // *J Am Geriatr Soc*. - 2005. – V.53 (4). – P.695–9
- 79 Killip T. Treatment of myocardial infarction in a coronary care unit. A two year experience with 250 patients / T. Killip, J.T. Kimball // *Am J Cardiol*. - 1967. – V.20 (4). – P.457–64
- 80 Кочетов, А.Г. Методы статистической обработки медицинских данных: Методические рекомендации для ординаторов и аспирантов медицинских учебных заведений, научных работников / А.Г. Кочетов, О.В. Лянг., В.П. Масенко, И.В.Жиров, С.Н.Наконечников, С.Н.Терещенко // М.: РКНПК. - 2012. – 42с.
- 81 Kapur N.K. Clinical efficacy and safety of statins in managing cardiovascular

- risk / N.K. Kapur, K. Musunuru // *Vasc. Health Risk Manag.* – 2008. – V.4. – P.341–353
- 82 Egom, E.E.A. Biochemistry of Statins / E.E.A. Egom, H. Hafeez // *Advances in Clinical Chemistry.* – 2016. – V.73. - 127–168
- 83 Nigovic, B., Mornar, A., Sertic, M. A Review of Current Trends and Advances in Analytical Methods for Determination of Statins: Chromatography and Capillary Electrophoresis. *Chromatography - The Most Versatile Method of Chemical Analysis.* – 2012. - doi:10.5772/48694
- 84 Sirtori, C.R. The pharmacology of statins // *Pharmacological Research.* – 2014. – V.88. – P. 3–11
- 85 Oesterle, A. Pleiotropic Effects of Statins on the Cardiovascular System / A. Oesterle, U. Laufs, J.K. Liao // *Circulation Research.* – 2017. – V.120(1). – P.229–243
- 86 Rojas-Fernandez, C. Statins and Cognitive Side Effects / C. Rojas-Fernandez, Z. Hudani, V. Bittner // *Cardiology Clinics.* – 2015. – V.33(2). – P. 245–256
- 87 Wilkinson, M.J. Overcoming toxicity and side-effects of lipid-lowering therapies / Wilkinson, M. J., Laffin, L. J., & Davidson, M. H. // *Best Practice & Research Clinical Endocrinology & Metabolism.* – 2014. – V.28(3). – P. 439–452
- 88 Mancini G.B. Diagnosis, prevention, and management of statin adverse effects and intolerance: proceedings of a Canadian Working Group Consensus Conference / G.B. Mancini, S. Baker, J. Bergeron, D. Fitchett, J. Frohlich, J. Genest, et al // *Can. J. Cardiol.* – 2013. – V.27. – P. 635–662
- 89 Beltowski, J. Adverse Effects of Statins - Mechanisms and Consequences / J. Beltowski, G. Wojcicka, A. Jamroz-Wisniewska // *Current Drug Safety.* – 2009. – V. 4(3). – P. 209–228
- 90 Björnsson, E.S. Hepatotoxicity of statins and other lipid-lowering agents // *Liver International.* – 2016. – V. 37(2). – P. 173–178
- 91 Meurer, L. Drug-Induced Liver Injury from Statins / L. Meurer, S.M. Cohen // *Clinics in Liver Disease.* – 2020. – V. 24(1). – P. 107–119

- 92 Temple, R. Hy's law: predicting serious hepatotoxicity // *Pharmacoepidemiology and Drug Safety*. – 2006. – V. 15(4). - P. 241–243
- 93 Корнеева, О.Н. Как избежать гепатотоксичности при назначении статинов у пациентов с ожирением и сопутствующей патологией печени? Фокус на комбинацию урсодезоксихолевой кислоты и аторвастатина / О.Н. Корнеева, О.М. Драпкина // *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. – 2012. – 11(6). – С.81-84
- 94 Григорьева, И.Н. Статины и урсодезоксихолевая кислота: сотрудничество или нейтралитет? / И.Н. Григорьева, Ю.М. Поздняков // *РФК*. – 2009. - (6). – С.51-54
- 95 Бельдиев, С.Н. Схема совместного назначения статинов и урсодезоксихолевой кислоты пациентам с высоким риском сердечно-сосудистых осложнений и сопутствующей неалкогольной жировой болезнью печени: проблемы практического применения // *Рациональная фармакотерапия в кардиологии*. – 2017. - 13(1). – С.129-135
- 96 Ивашкин, В.Т. Клинические рекомендации по диагностике и лечению неалкогольной жировой болезни печени Российского общества по изучению печени и Российской гастроэнтерологической ассоциации / В.Т. Ивашкин, М.В. Маевская, Ч.С. Павлов и др // *Российский Журнал Гастроэнтерологии, Гепатологии, Колопроктологии*. – 2016. - 26(2). – P. 24-42
- 97 Armitage, J. The safety of statins in clinical practice // *The Lancet*. – 2007. – V. 370(9601). – P. 1781–1790
- 98 Biasucci, L.M. Inflammation and acute coronary syndromes / L.M. Biasucci, G. Liuzzo, D.S. Angiolillo et al // *Herz*. – 2000. – V. 25(2). – P. 108-12
- 99 Ridker, P.M. Inflammation, aspirin, and the risk of cardiovascular disease in apparently healthy men / P.M. Ridker, M. Cushman et al // *N. Engl. J. Med.* – 1997. – V.336. – P. 973-979
- 100 Zawawi, T.H. The value of serum interleukin-6 measurement in the investigation of patients suspected of myocardial infarction / T.H. Zawawi, W.A.

Alyafi, I.A. Hashim // *Acta Cardiol.* – 1995. – V. 50(5). - p.387-96

101 Biasucci, L.M. Elevated levels of interleukin-6 in unstable angina / L.M.

Biasucci, A. Vitelli, G. Liuzzo, et al // *Circulation.* – 1997. – V. 96(6). - 2099-101

102 Оганов, Р.Г. Новая комбинация, обладающая свойствами ингибирования кишечной абсорбции холестерина и подавления синтеза эндогенного холестерина, с противовоспалительным и гепатопротекторным эффектами / Р.Г. Оганов, С.И. Чернова, В.Ю. Горбачева // *Кардиоваскулярная терапия и профилактика.* – 2013. – Т. 12. - №3. – С. 64-68

103 Guck, T.P. Assessment and treatment of depression following myocardial infarction / T.P. Guck, M.G. Kavan, G.N. Elsasser, E.J. Barone // *Am Fam Physician.* – 2001. – V. 64. – V.641-8

104 Carney, R.M. Depression as a risk factor for cardiac mortality and morbidity / R.M. Carney, K.E. Freedland, G.E. Miller, A.S. Jaffe // *A review of potential mechanism. J Psychosom Res.* – 2002. – V.53. – P.897-902

105 Frasure-Smith, N. Depression and 18-month prognosis after myocardial infarction / N. Frasure-Smith, F. Lesperance, M. Talajic // *Circulation.* – 1995. – V.91. – P.999-1005

106 Strik, J.J. Comparing symptoms of depression and anxiety as predictors of cardiac events and increased health care consumption after myocardial infarction / J.J. Strik, J. Denollet, R. Lousberg, A. Honig // *J Am Coll Cardiol.* – 2003. – V.42. – P.1801-7

107 Ibrahimagic, O.C. Anxiety in acute phase of ischemic stroke and myocardial infarction / O.C. Ibrahimagic, O. Sinanovic, D. Smajlovic // *Med Arh.* – 2005. – V.59(6). – P.366-9

108 An, K. A cross-sectional examination of changes in anxiety early after acute myocardial infarction / K. An, M.J. De Jong, B.J. Riegel, et al // *Heart Lung.* – 2004. – V.33. – P.75- 82

109 Grace, S.L. Prospective examination of anxiety persistence and its relationship to cardiac symptoms and recurrent cardiac events / S.L. Grace, S.E. Abbey, J.

Irvine, et al // *Psychother Psychosom.* – 2004. – V.73. – P.344-352

110 Moser, D.K. Is anxiety early after myocardial infarction associated with subsequent ischemic and arrhythmic events? / D.K. Moser, K. Dracup // *Psychosom Med.* – 1996. – V.58:395- 401

111 Лебедева, Н.Б. Взаимосвязь электрофизиологических маркеров аритмогенности и особенностей психоэмоционального статуса у больных инфарктом миокарда / Н.Б. Лебедева, О.В. Лебедев, С.А. Бернс и соавт. // *Кардиология.* – 2003. – (2). – С.70- 71

112 Benninghoven, D. Influence of anxiety on the course of heart disease after acute myocardial infarction – risk factor or protective function? / D. Benninghoven, A. Kaduk, U. Wiegand, et al // *Psychother Psychosom.* – 2006. – V. 75. – P.56-61

113 Дамулин, И.В. Легкие когнитивные нарушения // *Consilium Medicum.* – 2004. – V.2. – С.138-41

114 Birns J. The effects of blood pressure reduction on cognitive function: a review of effects based on pooled data from clinical trials / J. Birns, R. Morris, N. Donaldson, L. Kalra // *J Hypertens.* 2006. – V. 24. – P.1907-14

115 Acanfora, D. The brain in congestive heartfailure / D. Acanfora, L. Trojano, G.L. Iannuzzi, et al // *Arch Gerontol Geriatr.* – 1996. – V. 23. – P.247-56

116 Palmer, K. Differential evolution of cognitive impairment in nondemented older persons / K. Palmer, H-X. Wang, L. Backman, et al // *Am J Psychiat.* – 2002. – V. 159. – P. 436-42

117 Jefferson, A. Cardiovascular disease, cognitive decline and dementia / A. Jefferson, E. Benjamin // *Vascular cognitive impairment in clinical practice.* – 2009. – P.166-77

118 Krasopoulos, G. Aspirin resistance and risk of cardiovascular morbidity: systematic review and meta-analysis / G. Krasopoulos et al // *BMJ.* – 2008. – V.336 (7637). – P. 195–198