

Учредитель:  
ТОО «Masters Trade»  
Журнал зарегистрирован в  
Министерстве связи и информации РК  
№12055-Ж, свид. о перерегистрации  
от 14.10.2011 г.  
Зарегистрированный тираж: 4000 экз.  
Территория распространения:  
Республика Казахстан.

Главный редактор:  
к.м.н. Дуйсеева Гульмира

Редакционный совет:  
Анохина Г.А. (Киев)  
Бекбосынова М.С. (Астана)  
Базарбекова Р.Б. (Алматы)  
Бектаева Р.Р. (Астана)  
Беркинбаев С.Ф. (Алматы)  
Джусипов А.К. (Алматы)  
Дущанова Г.А. (Шымкент)  
Жаринов О.И. (Киев)  
Зельцер М.Е. (Алматы)  
Изатуллаев Е.А. (Алматы)  
Жусупова А.С. (Астана)  
Жангабылов А.К. (Алматы)  
Жанузаков М.А. (Алматы)  
Каменова С.У. (Алматы)  
Кайшибаев Н. С. (Алматы)  
Козлова И.Ю. (Астана)  
Кузденбаева Р.С. (Алматы)  
Кулмагамбетов И.Р. (Алматы)  
Лепесова М.М. (Алматы)  
Локшин В.Н. (Алматы)  
Мамедов М.Н. (Москва)  
Нургужаев Е.С. (Алматы)  
Пичхадзе Г.М. (Алматы)  
Сейтбаев А.Н. (Алматы)  
Сейсембеков Т.З. (Астана)  
Тогизбаев Г.А. (Алматы)  
Тохтарова Н.Н. (Астана)  
Табеева Г.Р. (Москва)

Выпускающий редактор:  
Карманова Нуртолкын

Журналисты:  
Тленчиева Нагима, Рахметова Айгуль,  
Петрова Оксана

Технический редактор:  
Орлова Светлана

Выпускающий дизайнер:  
Тарадай Татьяна

Фотографы:  
Юсупова Гульжанат, Судаков Николай,  
Новиков Алексей

Все права защищены. Перепечатка текстов  
возможна только с согласия авторов.

При использовании материалов ссылка на  
источник обязательна.

Ответственность за достоверность  
информации несут авторы и рекламодатели.

Полученные от авторов научные статьи не  
рецензируются и не возвращаются.

Редакция может не разделять мнения  
авторов и консультантов.

Редакция не несет ответственности за этику  
соблюдения авторских прав в статьях.

Редакция не несет ответственности  
за содержание рекламных материалов.

Рекламодатели предупреждены  
редакцией об ответственности за рекламу  
незарегистрированных, не разрешенных  
к применению Министерством  
здравоохранения РК лекарственных  
средств и различных предметов  
медицинского назначения.

По вопросам распространения  
обращаться в редакцию.

Адрес редакции:  
050059, Республика Казахстан,  
г. Алматы, мкр. «Самал-1», д.23, оф.13  
Тел: +7(727)327 72 45, факс: +7 (727) 263 22 46  
E-mail: masters.trade@mail.ru

Журнал не для продаж.

Отпечатано в типографии  
«Print House Geron»  
г. Алматы пр. Сейфуллина, 458/460

# Человек и Лекарство – Казахстан

Научно-практический  
тематический журнал

№ 8 (12), 2012  
Кардиология. Ревматология

## Уважаемые коллеги!

В настоящее время сердечно-сосудистые заболевания являются основной причиной инвалидности и смертности в большинстве стран мира, в том числе и в нашей республике.

Согласно медицинской статистике, ежегодно в стране появляются тысячи «сердечников». Для решения «сердечных проблем» в Казахстане делается немало: интенсивно развиваются кардиологическая и кардиохирургическая службы, что помогает правильно диагностировать заболевание, назначить своевременное лечение, а это делает прогнозные показатели сердечно-сосудистых болезней вполне оптимистичными. В этом направлении приносит реальную пользу практическим врачам и наш журнал, который является источником последних мировых достижений современной кардиологии и ревматологии. О состоянии кардиологической службы в Республике Казахстан на страницах нашего издания мы беседуем с заведующей кафедрой кардиологии, ревматологии АГИУВ профессором В.Ш. Атарбаевой.

Традиционно мы размещаем клинические рекомендации. Так, в этом номере вы найдете Британские рекомендации по лечению пациентов с первичной (эссенциальной) гипертензией. Тему лечения и профилактики артериальной гипертензии поднимает и Клуб кардиологов.

Журнал «Человек и Лекарство-Казахстан», как информационная площадка Общественного объединения врачей-ревматологов Казахстана, размещает на своих страницах перечень основных мероприятий, которые проходят под эгидой объединения. Также в разделе по ревматологии вы найдете рекомендации по остеоартрозу и современные методы диагностики системных аутоиммунных заболеваний.

Мы рады, что журнал «Человек и Лекарство-Казахстан» становится популярным, о чем свидетельствуют письма наших читателей. Мы всегда руководствуемся вашими интересами, открывая новые рубрики.

Желаем вам, уважаемые коллеги, приятного и познавательного чтения!

С уважением, Дуйсеева Гульмира



# СОДЕРЖАНИЕ

## ГОСТЬ РЕДАКЦИИ

...Чтобы жить долго и счастливо. Интервью с заведующей кафедрой кардиологии, ревматологии АГИУВ МЗ РК, д.м.н., профессором В.Ш. Атарбаевой ..... 6

## ОРИГИНАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

Эффективность терапии с использованием тиотриазолина в лечении пациентов ИБС и стабильной стенокардией напряжения II-III ФК. Дзяк Г.В., Курята А.В., Коваленко В.Н., Гирина О.Н., Нетяженко В.З., Павлик С.С., Визир В.А., Вакалюк И.П., Золотарева Н.А., Андриевская С.А., Васильева Л.И., Сапожниченко Л.В., Литвякова С.В., Коваль И.И. .... 10

Результаты стратификации сердечно-сосудистого риска у работников промышленных предприятий. Джунусбекова Г.А., Беркинбаев С.Ф., Абдикалиев Н.А., Дюсенов С.С., Абдильдина Г.С., Утеулин М.Т., Сармасаева А.М., Кайбуллаева Д.А. .... 12

Ишемическая болезнь сердца – портрет пациента сегодня. Научные координаторы проекта: Жангелова Ш.Б., Альмухамбетова Р.К., Зиманова Г.С. .... 20

Клиническая эффективность петлевого диуретика торасемид (Тригрим) в лечении больных хронической сердечной недостаточностью. Результаты Казахстанского многоцентрового исследования «ПОЭТ». Джунусбекова Г.А. .... 27

Результаты исследований Американской коллегии кардиологов. .... 35

Республиканское исследование «Спектр» – престанс улучшает и упрощает тактику лечения больных артериальной гипертензией. Научный координатор исследования «СПЕКТР»: д.м.н. Джунусбекова Г.А. .... 38

## КЛУБ КАРДИОЛОГОВ

Артериальная гипертензия: стандарты лечения

Консенсус экспертов Фонда Американского колледжа кардиологии (ACCF) и Американской ассоциации сердца (АНА) в отношении проблемы артериальной гипертензии у пожилых ..... 44

Бета-адреноблокаторы: будущее – за препаратами с вазодилатирующими свойствами. Лазарев П.А. .... 49

Органопротекция и качество жизни пожилых больных с артериальной гипертензией при терапии индапамидом. Стаценко М.Е., Щербакова Т.Г., Осипова А.О. .... 51

## КЛИНИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

Британские клинические рекомендации по лечению пациентов с первичной (эссенциальной) гипертензией ..... 58

Исследование эффективности, безопасности и влияния на функциональное состояние эндотелия гиполипидемической терапии аторвастатином у больных ишемической болезнью сердца, перенесших чрескожные коронарные вмешательства. Мальгина М.П., Игнатьева О.И., Морошкина Н.В., Скоробогатова Ю.В., Недошивин А.О., Беркович О.А. .... 64

Применение небиволола у больных с метаболическим синдромом и сахарным диабетом 2 типа. Мычка В.Б. .... 71

Влияние милдроната на дисфункцию эндотелия у больных с ишемической болезнью сердца в сочетании с сахарным диабетом 2 типа. Норузбаева А.М., Османкулова Г.Э. .... 78

Остеоартроз (клинические рекомендации) ..... 84

Диуретики в реальной врачебной практике лечения больных с хронической сердечной недостаточностью. Хомазюк Т.А., Березуцкий В.И. .... 88

## НОВОСТИ ДОКАЗАТЕЛЬНОЙ МЕДИЦИНЫ

Нефропротективные эффекты блокатора рецепторов ангиотензина II валсартана у больных артериальной гипертонией. Джунусбекова Г.А., Тундыбаева М.К., Сармасаева А.М. ....	92
Современные принципы врачевания в лечении артериальной гипертензии на уровне первичной медико-санитарной помощи. Сейсембеков Т.З. ....	98
Фармакоэкономическое обоснование целесообразности применения бисопролол+гидрохлортиазид при артериальной гипертензии. Гуляев А.Е., Ермекбаева Б.А., Нургожин Т.С. ....	103
Возможно ли повышение эффективности терапии артериальной гипертензии в настоящее время? Темникова Е.А. ....	110

## КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ

Дифференциальная диагностика болей и жжения за грудиной: гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь или стенокардия? Провоторов В.М., Шаповалова М.М. ....	114
--	-----

## ОБЗОРЫ

Влияние антиатеросклеротической терапии на развитие коронарных событий: новые парадигмы. Долженко М.Н. ....	118
Роль телмисартана в снижении сердечно-сосудистой заболеваемости и смертности у пациентов с высоким сердечно-сосудистым риском. Мамедов М.Н. ....	121
Осложнения антиаритмической терапии. Никонов В.В., Киношенко Е.И. ....	124
Использование препаратов магния в кардиологии. Стуров Н.В. ....	132
Применение дабигатрана этексилата для профилактики кардиоэмболических осложнений при неклапанной фибрилляции предсердий: как сделать вмешательство наиболее эффективным и безопасным. Явелов И.С. ....	135

## КЛУБ РЕВМАТОЛОГОВ

Качественная медицина при болезнях суставов – это своевременное использование высоких технологий в ревматологии, ортопедии и реабилитации. А это мы достигнем только при тесном взаимодействии ревматологов с ортопедами и реабилитологами. Тогизбаев Г.А. ....	142
Диагностика системных аутоиммунных заболеваний. Тогизбаев Г.А. ....	144
Применение тоцилизумаба (Актемры) при ревматоидном артрите. Насонов Е.Л. ....	146

## КОНГРЕССЫ, КОНФЕРЕНЦИИ

Евразийские ревматологи отныне вместе ....	160
Инновации в практику! ....	166

НОВОСТИ КАРДИОЛОГИИ И РЕВМАТОЛОГИИ .....	172
--	-----

# ...Чтобы жить долго и счастливо

В течение многих лет болезни системы кровообращения (БСК) являются ведущей причиной смерти населения во всем мире. БСК справедливо называют эпидемией XX, и теперь уже XXI века. О состоянии кардиологической службы в Республике Казахстан мы беседуем с заведующей кафедрой кардиологии, ревматологии АГИУВ Министерства здравоохранения РК, доктором медицинских наук, профессором В.Ш. Атарбаевой



– **Вазилия Шакентаевна, сердечно-сосудистые заболевания прочно занимают первое место в структуре заболеваемости и смертности во многих экономически развитых странах, в том числе и в Казахстане. Что этому способствует?**

– Если обратиться к истории, то на протяжении ряда веков на земле вспыхивали эпидемии различных заболеваний: лепры, чумы, сифилиса, туберкулеза и т.д. Сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ) – эпидемия XX и XXI веков. Это связано с тем, что XX–XXI века – эпоха автоматизации, кибернетики, урбанизации. Основными факторами риска развития ССЗ и их осложнений, на которые можно воздействовать, являются возраст, пол, отягощенная наследственность, стрессы, артериальная гипертензия, гиподинамия, избыточная масса тела, курение, злоупотребление алкоголем, нарушение липидного спектра, сахарный диабет и др. Кроме того, в процессе лечения пациенты придают значение только медикаментозному или хирургическому методу лечения. Применяемые лекарственные препараты являются эффективными и безопасными. Однако эффект от проводимой терапии можно получить только в случае исключения факторов риска развития ССЗ и их осложнений. К сожалению, очень низкий процент населения ведет здоровый образ жизни. Особенно это касается ка-

тегории лиц, имеющих отягощенную наследственность ССЗ. Необходимо шире внедрять рекламные ролики о факторах риска развития ССЗ в общественных местах, транспорте, в поликлиниках, стационарах, на телевидении: о вреде курения, алкоголя, малоподвижном образе жизни, ожирении, контроле уровня артериального давления (АД) и т.д.

– **Нередко за сердечные принимают боли при остеохондрозе или межреберной невралгии. А как на самом деле болит сердце? На что надо обратить внимание и какие меры следует принять?**

– Боли в области сердца могут появляться не только при ишемической болезни сердца, но и при остеохондрозе, артериальной гипертензии, миокардите, эндокардите, перикардите, пороках сердца, кардиомиопатиях, эндокринной патологии, вегетососудистой дистонии и т.д. Если диагноз уточнен: ишемическая болезнь сердца (ИБС), стенокардия напряжения, при появлении ангинозного приступа необходимо принять нитроглицерин под язык – препарат скорой помощи, который всегда необходимо иметь при себе. В связи с высокой летальностью больных ИМ в первые часы заболевания необходимо качественное ведение больного на догоспитальном этапе и ранняя его госпитализация.



**– Каждый четвертый казахстанец страдает гипертонической болезнью, каждый второй – пожилой человек. Каковы причины такой неутешительной статистики?**

– Согласно статистическим данным ВОЗ, 40% населения земного шара страдает артериальной гипертензией (АГ), каждый третий вызов скорой помощи по поводу повышения артериального давления (АД). Чем выше АД, тем выше риск ССЗ и осложнений, выше смертность. Наряду с вышеуказанными факторами риска развития ССЗ, определенную роль играет недостаточная осведомленность больных о наличии у них заболевания, старение населения. Среди ведущих причин эссенциальной АГ следует выделить психоэмоциональный стресс, избыточное потребление соли. Например, уйгуры употребляют национальный напиток – соленый чай, по данным эпидисследования, в Уйгурском районе очень высокий процент больных АГ.

**– Каковы первые симптомы инфаркта миокарда, есть ли при остром инфаркте миокарда какие-либо ограничения во времени, в течение которого помощь будет действенной, и что нужно делать до приезда скорой?**

– ИБС, в отличие от других заболеваний, имеет специфические признаки, в частности, при остром инфаркте миокарда (ИМ) у пациента появляется боль или дискомфорт в левой половине грудной клетки или за грудиной сжимающего, давящего, жгучего характера, иррадиирующая в левую руку, под левую лопатку, в нижнюю челюсть, выраженная слабость, холодный липкий пот, чувство страха смерти, падение артериального давления, учащенное сердцебиение, похолодание кончиков пальцев на верхних и нижних конечностях. Интенсивный болевой синдром продолжительностью более 30 мин, который не купируется нитроглицерином. В связи с высокой летальностью больных ИМ в первые часы заболевания, имеет значение как можно ранняя госпитализация и качество ведения больного на догоспитальном этапе. Основными задачами являются устранение болевого синдрома и при необходимости проведение реанимационных мероприятий, лечение острых нарушений ритма и проводимости, шока, острой сердечной недостаточности. Пациенту необходимо разжевать аспирин (325-500 мг). При ИМ с подъемом сегмента ST (при отсутствии противопоказаний) – необходимо на амбулаторном этапе начинать введение тромболитика.

**– Вазилия Шакентаевна, как Вы считаете, развитие медицинской науки удовлетворяет потребности**

**практической медицины?**

– Современная наука не стоит на месте, ее достижения широко внедряют в практическое здравоохранение. Сегодня во всех областях имеются кардиологические центры, где проводят коронароангиографию, стентирование, шунтирование. В нашей республике все чаще проводят операции (дорогостоящие) по пересадке искусственных желудочков пациентам бесплатно. Впервые проведена операция по пересадке сердца в республиканском кардиохирургическом центре г. Астана. В арсенале врачей огромный выбор безопасных и эффективных лекарственных препаратов.

**– Насколько успешно развивается интервенционная кардиология в Казахстане?**

– В настоящее время во всех областных кардиологических центрах эффективно используют метод интервенционной кардиологии: электрокардиостимуляторы. Активнее внедряются такие методы интервенционной кардиологии, как абляция, ресинхронизирующая терапия и т.д.

**– Что такое коронароангиография и не облучается ли пациент во время этой процедуры?**

– Коронароангиография (КАГ) – метод исследования коронарных артерий крупного и среднего калибра с помощью введения контрастного вещества. Этот метод позволяет определить имеется ли поражение коронарных артерий, где они расположены, степень их поражения, какой метод необходимо использовать – стентирование или шунтирование, с целью раннего восстановления перфузии миокарда, предотвращения развития инфаркта миокарда или смерти. Коронароангиография рекомендуется больным со средним и высоким риском смерти. Не следует выполнять КАГ пациентам, получившим ТЛТ, если дальнейшее инвазивное лечение по каким-либо причинам не показано. При проведении коронароангиографии доза облучения не превышает допустимую.

**– Насколько сложна операция по стентированию? Является ли панацеей стентирование при остром инфаркте?**

– Данный вопрос лучше адресовать кардиохирургам. Единственное, что я хочу отметить, это малоинвазивная операция, проводится без применения интубационного наркоза, не производятся разрезы, катетер вводится путем пункции бедренной или локтевой артерии. Чрескожное коронарное вмешательство (ЧКВ) у больных с подъемом сегмента ST на ЭКГ является наиболее эффективным способом восстановления коронарного кровотока, если тромболитическая терапия (ТЛТ) не проводилась в течение 12 час. от начала заболевания. В слу-

чае если ТЛТ своевременно проведена и неэффективна, и имеется умеренная или большая площадь поражения миокарда целесообразно ЧКВ. Согласно рекомендациям ЕОК при остром коронарном синдроме (ОКС) без подъема сегмента ST рекомендуется ЧКВ пациентам, имеющим средний или крайне высокий риск развития ишемических событий (раннее или экстренное ЧКВ). Не рекомендуется ЧКВ при отсутствии гемодинамически значимых (менее 50%) стенозов коронарных артерий.

**– Есть мнение, что тромболитическая терапия может исключить стентирование или АКШ.**

**Прокомментируйте, пожалуйста.**

– Согласно алгоритмам диагностики и лечения больных с ИБС, ОКС ТЛТ должна быть проведена, если с момента появления болевого приступа прошло не более 2 ч. (при отсутствии противопоказаний), через 90 мин наблюдается тромболитический эффект, быстрое и полное восстановление кровотока в инфарктсвязанной артерии, что способствует ограничению зоны инфаркта миокарда, значительно снижает процент летальности. Если сохраняется клиническая нестабильность – необходимо выполнение ЧКВ. В первые 3 часа инфаркта миокарда эффективность ТЛТ и ЧКВ по влиянию на летальность абсолютно сопоставима, в более поздние сроки ЧКВ приобретает отчетливое преимущество перед ТЛТ.

**– Высокотехнологичная медицинская помощь подразумевает в первую очередь наличие высококвалифицированных врачей. Насколько лечебно-профилактические учреждения обеспечены кадрами, особенно в регионах?**

– Во всех кардиологических и кардиохирургических центрах РК работают хорошо подготовленные, высококвалифицированные врачи-кардиологи, интервенционисты, кардиохирурги, прошедшие подготовку в крупных центрах ближнего и дальнего зарубежья. Что касается вопроса кадрового обеспечения ЛПУ РК – это не в моей компетенции.

**– «Если театр начинается с вешалки, то медицина должна начинаться со своих стандартов – это аксиома!» (Ю.И. Бузиашвили). В экономически развитых странах до 90% болезней излечивают благодаря соблюдению стандартов лечения. Есть ли данные об эффективности клинических протоколов и стандартов оказания кардиологической помощи в Казахстане? Гармонизированы ли наши стандарты с европейскими?**

– Врачи лечебных учреждений нашей респу-

блики работают на высоком современном уровне с применением протоколов диагностики и лечения, утвержденных МЗ РК, составленных ведущими специалистами республики с учетом международных рекомендаций. По данным статистики РК, за последние 2 года отмечена тенденция к снижению смертности от основных ССЗ. Все это достигнуто благодаря открытию и успешному функционированию кардиологических и кардиохирургических центров во всех областных центрах РК, широкому поступлению безопасных и эффективных лекарственных препаратов на рынок Казахстана.

**– Российские ученые бьют тревогу: полиморбидность – одна из проблем гериатрической практики (АГ страдают, как правило, пожизненно). Насколько важна эта проблема для отечественного здравоохранения?**

– В настоящее время все чаще встречаются коморбидные или полиморбидные заболевания, это связано, как отмечают ученые всех стран, с постарением населения, что создает определенные сложности в подборе препаратов, дозы и их сочетания. Например, если у пациента тяжелая хроническая сердечная недостаточность (ХСН) плюс артрозо-артрит. В лечении данного пациента нельзя использовать нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП) пока не достигнем стабильного клинического состояния ХСН, т.к. НПВП нарушают фильтрационную функцию почек, задерживают жидкость в организме и, тем самым, усиливают отеочный синдром, не сочетаются с ингибиторами АПФ – одной из основных групп лекарственных препаратов в лечении ХСН.

Современные протоколы диагностики и лечения составлены с учетом сопутствующих заболеваний.

**– Бывая на различных научных форумах, ни разу не слышала о методах лечения и профилактики гипотонии. Насколько гипотония – безобидное заболевание?**

– К сожалению, очень мало научных исследований, публикаций, научно-практических конференций, посвященных данной немаловажной проблеме.

**– В последнее время повысился интерес к омега-3-ПНЖК при различных аритмиях. Каковы возможности терапии пациентов ИБС с нарушениями ритма этими биологически активными веществами?**

– Согласно рекомендациям Всероссийского научного общества кардиологов (ВНОК) омега-3-ПНЖК относятся к основной группе лекарственных препаратов в лечении ХСН. В Рекомендации

МЗ РК по ведению больных с ОКС включен Атероблок (омега-3-ПНЖК) для длительной профилактики. Доказательной базы относительно его антиаритмического эффекта на сегодняшний день нет.

**– ХСН – это заболевание или осложнение?**

– В ряде Европейских стран ХСН рассматривается как самостоятельное заболевание, т.к. имеются все признаки болезни: этиология, патогенез, специфическая клиническая картина, осложнения и исход заболевания. В нашей стране ХСН рассматривается как осложнение заболеваний.

**– Профессор А.Л. Верткин (г. Москва) на прошедшем недавно 4 конгрессе кардиологов в Алматы говорил о важной роли врачей первичного звена в своевременном диагностировании инсульта и других ССЗ. Как Вы оцениваете уровень профессионализма казахстанских врачей амбулаторных учреждений, особенно в отдаленных регионах республики?**

– Я не компетентна в вопросе профессионализма казахстанских врачей амбулаторных учреждений. Исчерпывающую информацию Вы можете получить, я думаю, в Комитете по надзору за врачебной деятельностью. Что касается врачей лечебных учреждений отдаленных регионов страны, надо активно продолжать процесс обучения, чаще проводить выездные научно-практические конференции. Если раньше врач проходил курсы повышения квалификации 1 раз в 5 лет, получив 236 часов, необходимых для прохождения аттестации на категорию, то в настоящее время начинает работать накопительная система обучения. Врач может выбирать любую тему (модуль), продолжительность такого цикла 1 неделя (54 часа) или 2 недели (108 часов). На протяжении 5 лет, ежегодно обучаясь 1 неделю, не отрываясь надолго от рабочего места и семьи, накапливает часы, необходимые на категорию. Таким образом, врач ежегодно будет совершенствовать свой уровень знаний.

**– Насколько актуален вопрос кардиотерапевтической, психологической реабилитации пациентов, перенесших инсульт, инфаркт миокарда, кардиохирургические операции на сердце и другие заболевания?**

– Реабилитация пациентов с ССЗ – комплексная многоплановая проблема, имеющая различные аспекты – медицинский, физический, психологический, профессиональный и социально-экономический. Заболеваемость ССЗ неуклонно растет, но, к сожалению, в нашей стране недостаточно врачей

и инструкторов ЛФК, психологов для проведения реабилитации пациентов, перенесших инфаркт миокарда, инсульт, операции на сердце, подготовке к инвазивному методу диагностики и лечения. В настоящее время в ряде ЛПУ начинают функционировать отделения реабилитации.

**– Осень – ОРВИ – миокардит. Какова корреляция между этими составляющими и можно ли предотвратить миокардит?**

– Миокардит – воспалительное поражение сердечной мышцы. Основным диагностическим критерием при постановке диагноза миокардит является *предшествующая инфекция* (ОРВИ, гайморит, тонзиллит, ангина, другие очаги инфекции), доказанная клиническими и лабораторными данными (включая выделение возбудителя, результаты реакции нейтрализации, увеличение СОЭ, лейкоцитов, появление СРБ). С целью профилактики данного заболевания необходимо выявление и санация очагов инфекции, повышение защитных сил организма.

**– Насколько справедливо изречение «Береги сердце смолоду»?**

– Как известно, существует изречение «Береги платье снову, а честь смолоду». Это изречение перефразировано на современный манер «Береги сердце смолоду», учитывая высокую заболеваемость и смертность. Организм это единое целое, все взаимосвязано и если идет сбой в работе одного органа, одной системы, другие не могут оставаться незадействованными. Правильнее будет звучать это изречение «Береги здоровье смолоду».

**– «Здоровье нации – это товар штучный и стратегический», «Человек, равнодушный к своему здоровью, по сути, не интеллигентен, а может быть, даже и глуп» – академик Ю. Бузиашвили. Вы согласны с Юрием Иосифовичем?**

– На мой взгляд, не совсем правильное сравнение «здоровье - товар ...». Нередко можно услышать, что «здоровье не купишь и не продашь» это более верно звучит. Мне больше по душе изречения Генриха Гейне: «Единственная красота, которую я знаю – это здоровье» и Артура Шопенгауэра: «Здоровье до того перевешивает все остальные блага жизни, что поистине здоровый нищий богаче больного короля», «Девять десятых нашего счастья зависит от здоровья».

Мое любимое высказывание: «Чтобы быть здоровым, не требуется много времени, сил и средств, надо только – желание».

**– Благодарю за беседу.**

Беседовала Айгуль Рахметова



# Эффективность терапии с использованием Тиотриазолина в лечении пациентов ИБС и стабильной стенокардией напряжения II–III ФК



Дзяк Г.В., Курята А.В., Коваленко В.Н., Гирина О.Н., Нетяженко В.З., Павлик С.С., Визир В.А., Вакалюк И.П., Золотарева Н.А., Андриевская С.А., Васильева Л.И., Сапожниченко Л.В., Литвякова С.В., Коваль И.И.  
Днепропетровская государственная медицинская академия,  
Запорожский государственный медицинский университет

Несмотря на достигнутые в последние десятилетия успехи в профилактике и лечении ишемической болезни сердца (ИБС), оптимизация лечения этого заболевания остается одной из наиболее актуальных проблем современной кардиологии. В связи с этим, в 2009 г. на базе 11 клинических центров Украины проведено двойное слепое многоцентровое рандомизированное исследование в параллельных группах.

## Цель работы

Оценить эффективность и переносимость препарата Тиотриазолин, таблетки по 0,1 г производства ОАО «Киевмедпрепарат» в сравнении с плацебо у пациентов с ИБС, стабильной стенокардией напряжения II–III ФК (IV фаза).

Задачи исследования:

- оценить эффективность Тиотриазолина, в сравнении с плацебо, в увеличении продолжительности физической нагрузки при проведении тредмил-теста и в уменьшении эпизодов ишемии и количества потребляемого нитроглицерина в комплексном лечении пациентов с ИБС, стабильной стенокардией напряжения II–III ФК;
- оценить переносимость и выявить возможные не-

желательные реакции при применении исследуемого препарата;

- дать рекомендации относительно возможности применения в клинической практике исследуемого препарата Тиотриазолин производства ОАО «Киевмедпрепарат» в составе комплексного лечения ИБС, стабильной стенокардии напряжения II–III ФК.

Критерии оценки эффективности:

- увеличение продолжительности выполняемой нагрузки при проведении тредмил-теста до появления депрессии сегмента ST>1 мм или приступа стенокардии к окончанию курса лечения;
- уменьшение количества

эпизодов ишемии и количества потребляемого нитроглицерина в неделю к окончанию курса лечения.

Данные обрабатывались с использованием статистического пакета программы Excel.

Оценка безопасности производилась на основании данных измерений жизненно важных показателей, данных о побочных реакциях, данных лабораторных исследований крови и мочи.

## Материалы и методы исследования

В исследовании приняли участие 292 больных (по 146 человек в основной и контрольной группах) обоих полов в возрасте от 40 до 70 лет. Клинический диагноз – ИБС, стабильная стенокардия II–III ФК СН 1. При включении



в эксперимент все подписали информированное письменное согласие пациента на участие в исследовании.

В соответствии с Рекомендациями Европейского общества кардиологов по лечению стабильной стенокардии (2006), включенные в исследование пациенты получали базисную терапию:  $\beta$ -адреноблокатор, антиагрегант (аспирин), статин. Для купирования приступов стенокардии назначался нитроглицерин сублингвально. Через 30 дней стабильной базисной терапии проводился тредмил-тест по протоколу R. Bruce. Положительным считался тредмил-тест при наличии горизонтальной депрессии сегмента ST не менее чем на 1 мм. Обязательное условие – воспроизводимость результатов – во время 2-го нагрузочного тредмил-теста, проводимого с интервалом 1–7 дней, результат не должен отличаться более чем на 20%. После этого пациентов рандомизировали в основную или контрольную группы лечения. Пациенты основной группы на фоне базисной терапии получали препарат Тиотриазолин, а пациенты контрольной – «плацебо». Тиотриазолин/плацебо назначали по 2 таблетки 3 раза в день на протяжении 30 дней.

В основной группе средняя продолжительность выполняемой нагрузки до появления депрессии сегмента ST>1 мм или приступа боли увеличилась в среднем на 1,87 мин (на 27,48%, по сравнению с исходным состоянием), в то время как в контрольной – на 0,85 мин (на 17,48%, по сравнению с исходным состоянием). В группе пациентов, получавшей Тиотриазолин, среднее количество приступов стенокардии за неделю уменьшилось на 46,32% (с 4,94 на втором визите до 2,65

на заключительном), а среднее количество принятых таблеток нитроглицерина – на 57,94% (с 4,66 на втором визите до 1,96 на заключительном). В группе, получавшей плацебо, количество приступов уменьшилось на 33,24% (с 5,01 на втором визите до 3,34 на заключительном), а среднее количество принятых таблеток нитроглицерина – на 47,75% (с 4,48 на втором визите до 2,34 на заключительном).

### Выводы

Применение исследуемого препарата Тиотриазолин, таблетки по 0,1 г производства ОАО «Киевмедпрепарат» по 2 таблетки 3 раза в сутки в течение 30 дней на фоне базисной терапии у пациентов с ИБС, стабильной стенокардией напряжения II-III ФК ведет к статистически значимому увеличению продолжительности выполняемой нагрузки до появления депрессии сегмента ST>1 мм или приступа боли при проведении тредмил-теста, по сравнению с исходными данными. Увеличение продолжительности выполняемой нагрузки до появления депрессии сегмента ST>1 мм или приступа боли в группе пациентов, получавших Тиотриазолин, статистически значимо выше ( $p=0,007$ ), чем в группе пациентов, получавших плацебо.

Применение Тиотриазолина в указанных дозах и по предложенной схеме при указанных патологиях ведет к статистически значимому уменьшению среднего количества приступов стенокардии и количества принимаемых таблеток нитроглицерина за неделю, по сравнению с исходными данными. Уменьшение количества приступов стенокардии и количества принимаемых таблеток нитроглицерина за неделю на заключительном визите,

по сравнению с исходным состоянием, было статистически значимо выше в группе, получавшей Тиотриазолин, относительно группы, получавшей плацебо ( $p=0,028$ ).

По критерию общей эффективности применение исследуемого препарата Тиотриазолин, таблетки по 0,1 г, производства ОАО «Киевмедпрепарат» по 2 таблетки 3 раза в сутки в течение 30 дней на фоне базисной терапии у пациентов с ИБС, стабильной стенокардией напряжения II-III ФК превосходит терапию с применением «плацебо», при условии 5%-ного уровня клинической значимости. Так, в основной группе доля пациентов, у которых лечение было эффективно, на 17,46% выше, чем в контрольной группе, что свидетельствует в пользу эффективности лечения с применением Тиотриазолина.

На основании данных исследования можно сделать вывод, что анализируемый препарат хорошо переносился испытуемыми. В обеих группах пациентов на протяжении исследования не зарегистрировано каких-либо серьезных побочных реакций и негативных изменений лабораторных показателей. Исследуемый препарат статистически значимо не различался с препаратом плацебо по показателю общей переносимости.

Результаты клинического исследования позволяют сделать вывод о том, что Тиотриазолин, таблетки по 0,1 г, производства ОАО «Киевмедпрепарат» является эффективным и безопасным средством в комплексном лечении пациентов с хронической ИБС, стабильной стенокардией напряжения II-III ФК.

*Список литературы  
находится в редакции*

# Результаты стратификации сердечно-сосудистого риска у работников промышленных предприятий



Джунусбекова Г.А.<sup>1</sup>, Беркинбаев С.Ф.<sup>1</sup>, Абдикалиев Н.А.<sup>1</sup>, Дюсенов С.С.<sup>2</sup>, Абдильдина Г.С.<sup>2</sup>, Утеулин М.Т.<sup>3</sup>, Сармасаева А.М.<sup>1</sup>, Кайбуллаева Д.А.<sup>1</sup>

<sup>1</sup>НИИ кардиологии и внутренних болезней МЗ РК

<sup>2</sup>ТОО «Медицинский центр Евразия»

<sup>3</sup>Областной кардиологический центр, г. Шымкент

Одной из программных целей Государственной Программы развития здравоохранения Республики Казахстан «Саламатты Қазақстан» на 2011–2015 гг. является укрепление здоровья казахстанцев путем достижения согласованности усилий всего общества в вопросах охраны здоровья [1]. Вопросы охраны здоровья значительно превышают компетенцию собственно только государственной системы здравоохранения и для достижения качественного сдвига в показателях, характеризующих здоровье населения, необходима согласованность усилий всего общества, включая государственные ведомства, бизнес-структуры и общественные организации на всех уровнях, и, в первую очередь, те структуры, которые могут оказывать существенное влияние на состояние здоровья общества [1].

В ходе выполнения данной Программы в целях повышения уровня безопасности условий жизни и труда предполагается: совершенствование нормативной правовой базы по вопросам охраны здоровья, в том числе безопасности труда; снижение отрицательного воздействия окружающей и производственной среды на здоровье населения; формирование мотивации работодателей к обеспечению условий ведения здорового образа жизни работниками организаций, а также закрепление за работодателями ответственности за своевременное прохождение работниками профилактических осмотров; создание и развитие инфраструктуры по поддержанию здоровья работников, включая создание и развитие типовых медицинских пунктов при про-

мышленных предприятиях [1].

Кроме того, в рамках выполнения Программы разработаны и осуществляются Национальные скрининговые программы для целевых групп населения, основанных на их возрастных, физиологических особенностях и рекомендациях ВОЗ, позволяющих обеспечить раннее выявление наследственных и приобретенных заболеваний, включая сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ) [1].

При этом, по мнению специалистов в комплексе мероприятий по снижению бремени ССЗ приоритет следует отдавать профилактике, реализуемой тремя стратегиями: *популяционной стратегией, стратегией высокого риска и стратегией вторичной профилактики* [2].

*Популяционная стратегия*

признана воздействовать на факторы образа жизни и окружающей среды, увеличивающие риск развития ССЗ среди всего населения. *Стратегия высокого риска* способствует выявлению и снижению влияния факторов риска у людей с риском развития ССЗ, а *вторичная профилактика* – предупреждению прогрессирования болезней.

Современная концепция факторов риска (ФР) ССЗ обосновывает необходимость обследования организованных коллективов для профилактики и коррекции факторов риска как у людей без клинических признаков болезни, так и у больных ССЗ [3].

Ведь ССЗ обуславливают существенные затраты работодателя, связанные с нетрудоспособностью и компенсационными выплатами [4; 5]. Формирование

и закрепление поведенческих ФР определяется во многом окружающей средой, сформированной, в частности и на рабочем месте, что подтверждается наблюдениями о сходстве основных поведенческих ФР у групп людей (коллективов), объединенных общими интересами, бытом или работой и проводящих много времени вместе [6].

Организация мер по профилактике ССЗ через снижение поведенческих ФР в условиях, способствовавших их формированию и закреплению, признана эффективной и рациональной [7]. Разработана концепция «социальной парадигмы» ФР ССЗ, согласно которой основой формирования ФР является социальное окружение, поэтому профилактические вмешательства должны быть проведены прежде всего в организованных коллективах, что значительно снизит распространенность ФР и ущерб от ССЗ [8].

Рабочее место – оптимальная организационная модель для реализации мероприятий по модификации образа жизни, профилактике развития ССЗ, т.к. оно обеспечивает доступ к большому количеству людей трудоспособного возраста, которые представляют собой достаточно стабильную популяцию.

В системном обзоре вмешательств, включающих скрининг, обучение работников, профилактическое консультирование, показано, что подобные вмешательства снижают частоту развития ССЗ, уровень холестерина и артериальное давление (АД) [9].

Так по данным литературы, осуществление программы первичной и вторичной профилактики артериальной гипертензии (АГ) в течение 5 лет на крупных автомобильных заводах привело к значимому снижению общей смертности на 20%, смертности от инсульта – на 70% [10]. Улучшение контроля АГ и снижение смертности сопровождалось экономическим эффектом за счет

снижения временной нетрудоспособности.

В нашей стране крупные исследования эффективности профилактических вмешательств в организованных коллективах проведены в 70–80-е годы XX в. В них был достигнут существенный положительный эффект. Однако с тех пор существенно изменились условия труда и ряд парадигм в кардиологии, в частности, в то время не существовало концепции стратификации сердечно-сосудистого риска, которая в настоящее время должна быть основой оценки эффективности любого вмешательства, направленного на ССЗ и их ФР.

Таким образом, исследование, направленное на изучение эффективности рациональных моделей профилактического скрининга и последующих профилактических вмешательств в организованных коллективах в условиях современного Казахстана, является, несомненно, актуальным и необходимым. Результаты этого исследования могут стать основой для разработки единых методологических подходов к улучшению здоровья работающего населения, первичной и вторичной профилактике хронических неинфекционных заболеваний, в том числе ССЗ.

В связи с вышеизложенным, НИИ кардиологии и внутренних болезней МЗ РК совместно с ТОО «Медицинский центр Евразия» инициировали научно-техническую программу на тему: «Мониторинг, профилактика, диагностика и лечение сердечно-сосудистых заболеваний и ассоциированных осложнений у работников промышленных предприятий, обслуживаемых ТОО «МЦ Евразия», целью которой явилась разработка научно обоснованного комплекса мероприятий, направленных на повышение эффективности первичной и вторичной профилактики, ранней диагностики и лечения сердечно-сосудистых заболеваний и ассоциированных

осложнений у работников промышленных предприятий, обслуживаемых ТОО «МЦ Евразия».

Первым этапом указанной программы запланировано выявление групп работников с высоким/очень высоким риском развития сердечно-сосудистых осложнений на основе системы оценки сердечно-сосудистого риска SCORE.

Как известно, система оценки сердечно-сосудистого риска SCORE была создана в связи с тем, что результаты клинико-эпидемиологических исследований, проведенные в США, лишь в определенной мере можно перенести на европейскую популяцию. Особенность системы SCORE заключается в том, что она позволяет рассчитать риск только сердечно-сосудистой смерти, связанный с атеросклерозом сосудов, причем лишь у лиц, не имеющих клинических проявлений ИБС и ее осложнений, а также любых вариантов нарушений мозгового кровообращения. Система SCORE использует данные 12-ти Европейских когортных исследований (n=205178) стран, расположенных на широкой географической территории и отличающиеся степенью кардиоваскулярного риска. Данные SCORE включают свыше 3 миллионов человеко-лет наблюдений и 7934 фатальных кардиоваскулярных событий [2].

Оценка риска по системе SCORE предполагает изучение следующих факторов риска: пол, возраст, курение, систолическое АД (САД) и общий холестерин или отношение холестерина/холестерин ЛПВП. Критерием высокого риска является вероятность смерти от сердечно-сосудистых осложнений  $\geq 5\%$ .

Выявление больных с высоким/очень высоким ССО требует последующего интенсивного профилактического вмешательства, а при необходимости – назначения медикаментозной и немедикаментозной терапии. Причиной повышенного интере-



са к данной группе пациентов, помимо неуклонно увеличивающейся их частоты среди всех больных с ССЗ и сердечно-сосудистыми осложнениями, являются впечатляющие результаты ряда клинических исследований, проведенных в группах высокого/очень высокого риска с использованием различных методов лечения, включая антигипертензивную, гиполипидемическую, антиагрегантную и др. [11].

Известно, что формирование и закрепление поведенческих факторов риска ССЗ во многом определяется окружающей социальной средой – в семье, школе, на рабочем месте и т.д. [9; 12]. Традиционные поведенческие факторы риска, такие как курение, потребление алкоголя, питание, уровень стресса, низкая физическая активность, избыточная масса тела часто непосредственно связаны с условиями трудовой деятельности [13; 14]. Более половины времени работающего населения проходит на рабочем месте и социальное окружение нередко оказывает существенное влияние на поведение человека, в т.ч. на поведенческие факторы риска. Именно по этой причине, в последние годы при оценке состояния здоровья работников организованных коллективов и при проведении профилактических осмотров все больше внимания стали уделять ССЗ и оценке риска их развития, а не только оценке профессиональных рисков. Наряду с этим, рабочее место может стать оптимальной организационной моделью реализации профилактических вмешательств, направленных на коррекцию и оздоровление поведенческих факторов риска среди населения трудоспособного возраста и снижение риска ССЗ, что может способствовать сохранению трудового и жизненного потенциала общества.

Профилактика и раннее выявление заболеваний на рабочем месте может обеспечить максимально полный охват работающих

лиц трудоспособного возраста, т.к. привлечение этой категории населения для целенаправленной профилактики и лечения в амбулаторно-поликлинических учреждениях по месту жительства затруднено по объективным причинам: занятость на работе, недостаточная мотивация к изменению поведения и привычек и т.п. В крупных исследованиях по изучению эффективности внедрения профилактических мероприятий на рабочем месте, проведенных 20–30 лет назад, было получено не только доказательство возможности снижения повышенных уровней факторов риска, но и продемонстрировано уменьшение смертности от ИБС и инсульта [15–18]. Кроме того, исследования последних лет также демонстрируют эффективность профилактических вмешательств, основанных на концепции суммарного сердечно-сосудистого риска [2; 19].

При проведении профилактического скрининга и вмешательства в условиях организованного коллектива необходимо учитывать его особенности: гендерную структуру, уровень образования, эпидемиологическую ситуацию в отношении ССЗ и факторов риска, на которые направлен скрининг, а также готовность работающих к профилактическим вмешательствам, ресурсное обеспечение и др. В связи с этим сохраняют актуальность научные исследования по изучению клинических аспектов и результативности профилактического скрининга в отношении наиболее распространенных ССЗ и их факторов риска, эффективности профилактических мероприятий, оптимальных для организованных коллективов с учетом их особенностей и реализуемых на рабочем месте без длительного отрыва от режима труда. Подобных исследований в организованных коллективах промышленных предприятий Казахстана ранее не проводилось.

Для реализации первого эта-

па вышеуказанной программы, **целью** которого явилось выявление групп работников с высоким/очень высоким риском развития сердечно-сосудистых осложнений на основе системы оценки сердечно-сосудистого риска SCORE, предусмотрено выполнение следующих задач этапа:

Разработка скрининг-анкет для выявления среди работников промышленных предприятий лиц с высоким/очень высоким риском развития сердечно-сосудистых осложнений на основе системы оценки сердечно-сосудистого риска SCORE.

Проведение презентаций проекта перед руководством промышленных предприятий, обслуживаемых ТОО «МЦ Евразия».

Проведение выездных тренингов для медицинских работников ТОО «МЦ Евразия», которые в последующем примут участие в проведении скрининга.

Сплошной скрининг ССЗ и их факторов риска у работников промышленных предприятий ТНК «Казхром» силами медицинских работников филиалов ТОО «МЦ Евразия» с использованием скрининговых анкет, составленных сотрудниками НИИ КиВБ.

Составление по скрининговым анкетам электронной базы данных на всех работников промышленных предприятий ТНК «Казхром».

Анализ скрининговых анкет с оценкой суммарного сердечно-сосудистого риска и выделением групп работников с высоким и очень высоким риском сердечно-сосудистых осложнений в ближайшие 10 лет на основе системы оценки сердечно-сосудистого риска SCORE.

### Материал и методы скрининга

**Материал скрининга.** Скрининг осуществлялся в Аксуском, Актюбинском и Хромтауском филиалах ТНК «Казхром» среди всех работников предприятий сплошным методом во время



проведения профилактических осмотров. Скрининг проводился силами медицинских работников соответствующих филиалов ТОО «МЦ Евразия» по трем видам скрининг-анкет (для здоровых лиц; с АГ; ИБС), разработанных сотрудниками НИИ КиВБ с учетом критериев системы оценки риска SCORE, Европейских рекомендаций по профилактике ССЗ в клинической практике 2007 г., Европейских рекомендаций по АГ 2007 г., Европейских рекомендаций по диагностике и лечению больных стабильной стенокардией напряжения. Всего в рамках скрининга было осмотрено 14725 лиц обоего пола, из них женщин – 3754, мужчин – 10971. Из всех обследованных работников лиц, не имеющих клинических проявлений ССЗ, осмотрено 13142 человека.

**Методы скрининга.** На работников предприятий без клинических признаков ССЗ медицинскими работниками проводилось заполнение скрининг-анкеты №1, включавшей паспортные данные, жалобы, анамнез, наследственность, вредные привычки. Обследуемым лицам также измеряли рост, вес, объем талии (ОТ), уровень АД и частоты сердечных сокращений (ЧСС). Кроме того, всем работникам проводилось определение уровней глюкозы и общего холестерина крови в утренние часы натощак с помощью портативного набора «Accutrend<sup>®</sup> GC» тест-полосками «Accutrend<sup>®</sup> Glucose» и «Accutrend<sup>®</sup> Cholesterol». При повышенных значениях ОХС (>5 ммоль/л) также оценивались уровни липопротеидов низкой плотности, липопротеидов высокой плотности, триглицеридов.

У работников предприятий, страдающих АГ, оценка суммарного сердечно-сосудистого риска проводилась по анкете №2, включающей помимо вышеперечисленных пунктов анкеты №1, также клинко-лабораторно-инструментальные показатели,

позволяющие оценить степень выраженности субклинического поражения органов-мишеней и наличия ассоциированных заболеваний (лодыжечно-плечевой индекс; липидный спектр; глюкоза крови натощак, при повышенных ее значениях глюкозотолерантный тест; креатинин; мочевая кислота; микроальбуминурия; ЭКГ; ЭХОКГ).

У работников предприятий, страдающих ИБС, оценка суммарного сердечно-сосудистого риска проводилась по анкете №3, включающей помимо вышеперечисленных пунктов анкеты №1, также клинко-лабораторно-инструментальные показатели, позволяющие оценить вид, функциональный класс стенокардии и наличие ассоциированных осложнений (липидный спектр; глюкоза крови натощак, при повышенных ее значениях глюкозотолерантный тест; креатинин; мочевая кислота; микроальбуминурия; ЭКГ покоя; ЭКГ проба с физической нагрузкой; ЭХОКГ).

Учитывая повышенный сердечно-сосудистый риск больных с СД и заболеваниями почек, на данную категорию работающих также заполнялись анкеты №2 и №3.

Отношение к курению выясняли при помощи стандартного опроса. К курильщикам относились лица, выкуривающие не менее 1 сигареты или папиросы в день. К некурящим относились лица, не употребляющие табачные изделия либо курящие от случая к случаю (не ежедневно) [20].

По результатам измерения роста и массы тела рассчитывали индекс массы тела (ИМТ), т.е. отношение массы тела в килограммах к квадратному значению роста в метрах. Для дальнейшего анализа изучали распределение ИМТ и группировки показателей ИМТ в соответствии с критериями ВОЗ: низкий вес – ИМТ до 18,5 кг/м<sup>2</sup>; норм. вес тела – ИМТ 18,5–24,9 кг/м<sup>2</sup>; избыточный вес – ИМТ 25,0–29,9 кг/м<sup>2</sup>; ожирение

I степени – ИМТ 30,0–34,9 кг/м<sup>2</sup>; ожирение II степени – ИМТ 35,0–39,9 кг/м<sup>2</sup>; ожирение III степени – ИМТ более 40 кг/м<sup>2</sup> [21].

Наследственность пациента считалась отягощенной по ранним ССЗ, если они имели их хотя бы у одного родственника первой линии родства (у мужчин <55 лет, у женщин <65 лет) [22].

Согласно Рабочим критериям экспертов Национального института здоровья США 2002 г. (Adult Treatment Panel III – ATR III) абдоминальный тип ожирения выявляли при ОТ ≥102 см у мужчин и ≥88 см у женщин [23].

АГ верифицировалась при уровне АД ≥140/90 мм рт.ст. (мягкие критерии). Степень АГ определялась по уровню АД в соответствии с классификацией ВОЗ/МОАГ 1999 г. Степень I – уровень САД 140–159 и/или ДАД – 90–99 мм рт.ст. Степень II – уровень САД 160–179 и/или ДАД – 100–109 мм рт.ст. Степень III – уровень САД >180 и/или ДАД >110 мм рт.ст. [24].

### **Результаты стратификации сердечно-сосудистого риска у работников предприятий, обслуживаемых ТОО «МЦ Евразия»**

В ходе выполнения 1 задачи I этапа были разработаны скрининг-анкеты для работающих лиц без клинических проявлений ССЗ (№1), для больных с АГ (№2), ИБС (№3) с учетом критериев системы оценки риска SCORE, Европейских рекомендаций по профилактике ССЗ в клинической практике 2007 г., Европейских рекомендаций по диагностике и лечению больных стабильной стенокардией напряжения 2007 г.

По 2 задаче были проведены презентации программы «Мониторинг, профилактика, диагностика и лечение сердечно-сосудистых заболеваний и ассоциированных сердечно-сосудистых заболеваний и ассоцииро-

ванных осложнений у работников промышленных предприятий» перед руководством ТНК «Казхром» и ее подразделений.

По 3 задаче проведен тренинг для врачей и медсестер филиалов МЦ «Евразия» по проведению скрининга ССЗ и их факторов риска у работников промышленных предприятий.

В данной публикации приведены основные результаты стратификации сердечно-сосудистого риска у работников предприятий, обслуживаемых ТОО «МЦ Евразия», без клинических проявлений ССЗ по анкете №1.

Среди 4496 обследованных работников (мужчин 3608 чел./женщин 888 чел.) Аксуского филиала ТНК «Казхром» без клинических проявлений ССЗ со средним возрастом  $39,6 \pm 11,0$  лет отмечена следующая встречаемость сердечно-сосудистых факторов риска: 8,8% – мужчины старше 55 лет; 51,5% – курящие лица; 7,4% – с отягощенной наследственностью по ранним ССЗ; 18,4% – с абдоминальным ожирением; 23,4% – с повышенным АД, в том числе 0,8% – с АГ III ст.; 27,1% – с гиперхолестеринемией; из которых 83,2% – с ЛПНП > 3 ммоль/л и 14,8% – с ЛПНП < 1 ммоль/л, < 1,2 жен.; 46,9% – с гипертриглицеридемией; 7,2% – с гипергликемией (табл. 1).

В результате стратификации риска работников Аксуского филиала ТНК «Казхром» без клинических проявлений ССЗ высокий/очень высокий сердечно-сосудистый риск установлен у 938 (18,8%) человек.

Среди 2824 обследованных работников (мужчин 2073 чел./женщин 751 чел.) Актюбинского филиала ТНК «Казхром» без клинических проявлений ССЗ со средним возрастом  $41,1 \pm 11,3$  лет отмечена следующая встречаемость сердечно-сосудистых факторов риска: 8,0% – мужчины старше 55 лет и 0,3% – женщины старше 65 лет; 43,5% – курящие лица; 0,9% – с отягощенной наследственностью по ранним ССЗ; 24,2% – с абдоминальным

ожирением; 18,9% – с повышенным АД, в том числе 1,3% – с АГ III ст.; 37,4% – с гиперхолестеринемией; из которых 78,7% – с ЛПНП > 3 ммоль/л; и 91,5% – с ЛПНП < 1 ммоль/л, < 1,2 жен.; 32,4% – с гипертриглицеридемией; 6,9% – с гипергликемией (табл. 2).

В результате стратификации риска работников Актюбинского филиала ТНК «Казхром» без клинических проявлений ССЗ высокий/очень высокий сердечно-сосудистый риск установлен у 434 (15,4%) человек.

Среди 5650 обследованных работников (мужчин 4087 чел./женщин 1563 чел.) Хромтауского филиала ТНК «Казхром» без клинических проявлений ССЗ со средним возрастом  $38,7 \pm 11,59$  лет отмечена следующая встречаемость сердечно-сосудистых факторов риска: 9,7% – мужчины старше 55 лет и 0,2% – женщины старше 65 лет; 44,5% – курящие лица; 8,2% – с отягощенной наследственностью по ранним ССЗ; 20,4% – с абдоминальным ожирением; 16,3% – с повышенным АД, в том числе 0,5% – с АГ III ст.; 20,3% – с гиперхолестеринемией; из которых 83,5% – с ЛПНП > 3 ммоль/л и 14,8% – с ЛПНП < 1 ммоль/л, < 1,2 жен.; 19,2% – с гипертриглицеридемией; 7,3% – с гипергликемией (табл. 3).

В результате стратификации риска работников Хромтауского филиала ТНК «Казхром» без клинических проявлений ССЗ высокий/очень высокий сердечно-сосудистый риск установлен у 1310 (23,1%) человек.

### Заключение

Стратификация сердечно-сосудистого риска на основе системы SCORE у 13142 работников филиалов промышленных предприятий ТНК «Казхром», не имеющих клинических проявлений ССЗ, продемонстрировала достаточно высокую частоту встречаемости следующих сердечно-сосудистых факторов риска: курения – в 45,9% случаев; абдоминального ожирения – в

21,2%; артериальной гипертонии – в 19,6%; гиперхолестеринемии – в 27,8%. Следует отметить, что средний возраст обследованных работников составил в среднем лишь 38,3 года, т.е. большинство из них относится к молодому и среднему возрасту. В среднем высокий/очень высокий сердечно-сосудистый риск выявлен у 19,1% (2682 чел.) работников всех филиалов.

Данной группе пациентов с целью снижения сердечно-сосудистого риска, согласно Европейским рекомендациям по профилактике ССЗ в клинической практике 2007 г., требуется интенсивное профилактическое вмешательство, в том числе с возможным назначением медикаментозной и немедикаментозной терапии.

В соответствии с планом научно-технической программы объем последующих профилактических мероприятий будет определен в ходе реализации ее II этапа с запланированным выездным осмотром кардиологами НИИ КиВБ работников с высоким/очень высоким риском развития сердечно-сосудистых осложнений, а также диспансерных групп с ССЗ, СД и заболеваниями почек. В ходе III этапа программы запланировано оказание стационарной высококвалифицированной медицинской помощи в условиях НИИ КиВБ нуждающимся работникам предприятий – больным с ССЗ. Следующий этап программы будет заключаться в динамическом наблюдении в течение 3-х лет за работниками с высоким/очень высоким сердечно-сосудистым риском. Результаты реализации II–IV этапов научно-технической программы «Мониторинг, профилактика, диагностика и лечение сердечно-сосудистых заболеваний и ассоциированных осложнений у работников промышленных предприятий, обслуживаемых ТОО «МЦ Евразия» также будут опубликованы в печати.

Список литературы  
находится в редакции

Таблица 1. Клиническая характеристика обследованных работников без клинических проявлений ССЗ Аксуского филиала ТНК «Казхром»

Показатель	Значение (n=4968)
Мужчины/женщины (n, %)	3868 (77,9%)/1100 (22,1%)
Возраст (годы)	39,7±11,0
Мужчины старше 55 лет (n, % от всех муж.)	351 (7,1%)
Женщины старше 65 лет (n, % от всех жен.)	0
Курение (n, %)	2473 (49,8%)
Отягощенная наследственность по ранним ССЗ (n, %)	261 (5,3%)
Отягощенная наследственность по АГ (n, %)	304 (6,1%)
Отягощенная наследственность по СД (n, %)	160 (3,2%)
СД 2 типа (n, %)	4 (0,18%)
Отягощенная наследственность по подагре (n, %)	1 (0,02%)
Боль или дискомфорт за грудиной при физической нагрузке (n, %)	103 (2,07%)
Боль или дискомфорт за грудиной при эмоциональном стрессе (n, %)	35 (0,7%)
Боль или дискомфорт за грудиной, проходящая в покое (n, %)	60 (1,2%)
Боль или дискомфорт за грудиной, проходящая после приема нитроглицерина (n, %)	4 (0,08%)
Головные боли (n, %)	147 (0,3%)
Одышка (n, %)	40 (0,8%)
Отеки (n, %)	31 (0,6%)
ИМТ (кг/м <sup>2</sup> )	25,3±4,5
ОТ (см) (n, %)	88,4±12,51
АО (n, %)	955 (19,2%)
САД (мм рт.ст.)	119,8±14,31
ДАД (мм рт.ст.)	78,79±14,31
ЧСС (уд/мин)	72,4±9,83
САД≥140 мм рт.ст.	600 (12,07%)
ДАД≥90 мм рт.ст.	1059 (21,3%)
САД≥140 мм рт.ст. и/или ДАД≥90 мм рт.ст.	1178 (23,7)
АГ III ст. (САД≥180 и/или ДАД≥110 мм рт.ст.)	44 (0,9%)
Общий холестерин (ммоль/л) n =4947	4,55±1,05
Общий холестерин >5 ммоль/л (n, %)	1370 (25,7%)
ЛПНП (ммоль/л) n =1254	3,71±1,0
ЛПНП>3 ммоль/л (n, %)	1021 (80,9%)
ЛПВП (ммоль/л) n =1261	1,21±0,78
ЛПВП<1 муж., <1,2 жен. (n, %)	600 (47,6%)
Триглицериды (ммоль/л) n =1235	1,97±1,21
Триглицериды>1,7 ммоль/л (n, %)	573 (46,4%)
Глюкоза крови (ммоль/л) n =4944	4,79±1,11
6,9<Глюкоза крови≤5,6 (ммоль/л)	434 (8,8%)
Низкий риск ССО (n, %)	1581 (31,8%)
Средний риск ССО (n, %)	2449 (49,4%)
Высокий/очень высокий риск ССО (n, %)	938 (18,8%)



Таблица 2. Клиническая характеристика обследованных работников без клинических проявлений ССЗ Актюбинского филиала ТНК «Казхром»

Показатель	Значение (n=2824)
Мужчины/женщины (n, %)	2073 (73,5%)/751 (26,5%)
Возраст (годы)	41,1±11,3
Мужчины старше 55 лет (n, % от всех муж.)	227 (8,0%)
Женщины старше 65 лет (n, % от всех жен.)	2 (0,3%)
Курение (n, %)	1228 (43,5%)
Впервые выявленная АГ (n, %)	26 (0,9%)
Отягощенная наследственность по ранним ССЗ (n, %)	25 (0,9%)
Отягощенная наследственность по АГ (n, %)	115 (4,1%)
Отягощенная наследственность по СД (n, %)	48 (1,7%)
СД 2 типа (n, %)	14 (0,5%)
Отягощенная наследственность по подагре (n, %)	0
Боль или дискомфорт за грудиной при физической нагрузке (n, %)	24 (0,8%)
Боль или дискомфорт за грудиной при эмоциональном стрессе (n, %)	9 (0,3%)
Боль или дискомфорт за грудиной, проходящая в покое (n, %)	12 (0,4%)
Боль или дискомфорт за грудиной, проходящая после приема нитроглицерина (n, %)	2 (0,1%)
Головные боли (n, %)	212 (7,1%)
Одышка (n, %)	64 (2,3%)
Отеки (n, %)	56 (1,9%)
ИМТ (кг/м <sup>2</sup> )	26,2±36,2
ОТ (см) (n, %)	89,4±17,54
АО (n, %)	682 (24,2%)
САД (мм рт. ст.)	117,5±16,84
ДАД (мм рт. ст.)	76,9±11,22
ЧСС (уд/мин)	74,6±10,35
САД≥140 мм рт. ст.	354 (12,5%)
ДАД≥90 мм рт. ст.	495 (17,5%)
САД≥140 мм рт. ст. и/или ДАД≥90 мм рт. ст.	535 (18,9%)
АГ III ст. (САД≥180 и/или ДАД≥110 мм рт. ст.)	38 (1,3%)
Общий холестерин (ммоль/л)	4,9±2,07
Общий холестерин >5 ммоль/л (n, %)	1057 (37,4%)
ЛПНП (ммоль/л) n =861	4,5±2,11
ЛПНП>3 ммоль/л (n, %)	678 (78,7%)
ЛПВП (ммоль/л) n =1120	0,97±0,74
ЛПВП<1 муж, <1,2 жен. (n, %)	1025 (91,5%)
Триглицериды (ммоль/л) n =1791	1,59±0,73
Триглицериды>1,7 ммоль/л (n, %)	581 (32,4%)
Глюкоза крови (ммоль/л) n =2813	4,87±0,86
6,9<Глюкоза крови≥5,6 (ммоль/л)	193 (6,9%)
Низкий риск ССО (n, %)	895 (31,6%)
Средний риск ССО (n, %)	1328 (53%)
Высокий/очень высокий риск ССО (n, %)	434 (15,4%)



Таблица 3. Клиническая характеристика обследованных работников без клинических проявлений ССЗ Хромтауского филиала ТНК «Казхром»

Показатель	Значение (n=5650)
Мужчины/женщины (n, %)	4087 (72,3%)/1563 (27,7%)
Возраст (годы)	38,7±11,59
Мужчины старше 55 лет (n, % от всех муж.)	399 (9,7%)
Женщины старше 65 лет (n, % от всех жен.)	3 (0,2%)
Курение (n, %)	2517 (44,5%)
Отягощенная наследственность по ранним ССЗ (n, %)	466 (8,2%)
Отягощенная наследственность по АГ (n, %)	761 (13,4%)
Отягощенная наследственность по СД (n, %)	237 (4,2%)
СД 2 типа (n, %)	24 (0,4%)
Отягощенная наследственность по подагре (n, %)	22 (0,4%)
Боль или дискомфорт за грудиной при физической нагрузке (n, %)	286 (5,1%)
Боль или дискомфорт за грудиной при эмоциональном стрессе (n, %)	219 (3,9%)
Боль или дискомфорт за грудиной, проходящая в покое (n, %)	182 (3,2%)
Боль или дискомфорт за грудиной, проходящая после приема нитроглицерина (n, %)	41 (0,7%)
Головные боли (n, %)	600 (10,6%)
Одышка (n, %)	134 (2,4%)
Отеки (n, %)	147 (2,6%)
ИМТ (кг/м <sup>2</sup> )	25,3±4,84
ОТ (см) n=956	86,2±12,71
АО (n, %)	195 (20,4%)
САД (мм рт. ст.)	117,5±11,98
ДАД (мм рт. ст.)	77,5±17,0
ЧСС (уд/мин)	68,8±16,27
САД≥140 мм рт. ст.	524 (9,3%)
ДАД≥90 мм рт. ст.	766 (13,6%)
САД≥140 мм рт. ст. и/или ДАД≥90 мм рт. ст.	920 (16,3%)
АГ III ст. (САД≥180 и/или ДАД≥110 мм рт. ст.)	26 (0,5%)
Общий холестерин (ммоль/л)	4,65±0,8
Общий холестерин >5 ммоль/л (n, %)	1144 (20,3%)
ЛПНП (ммоль/л) n =261	4,4±1,37
ЛПНП>3 ммоль/л (n, %)	218 (83,5%)
ЛПВП (ммоль/л) n =361	0,91±0,66
ЛПВП<1 муж, <1,2 жен. (n, %)	280 (14,8%)
Триглицериды (ммоль/л) n =224	1,3±0,9
Триглицериды>1,7 ммоль/л (n, %)	43 (19,2%)
Глюкоза крови (ммоль/л)	4,73±0,72
6,9<Глюкоза крови≤5,6 (ммоль/л)	412 (7,3%)
Низкий риск ССО (n, %)	2135 (37,8%)
Средний риск ССО (n, %)	2205 (60,9%)
Высокий/очень высокий риск ССО (n, %)	1310 (23,1%)

# Ишемическая болезнь сердца – портрет пациента сегодня

## Результаты исследования «Компас» в Республике Казахстан

**Научные координаторы проекта:** Жангелова Ш.Б., Альмухамбетова Р.К., Зиманова Г.С.

**Участники проекта КОМПАС:** Бочоришвили Л.А., Амирбекова А.У., Ахметова Г.А., Атеева С., Баймуханбетова Э.З., Абдурахманова М.Т., Пиржанова Г.Е., Байтемирова Л.Б., Камиллов А.С., Байшокоенова Г.С., Абдраимова Р.К., Шуленбаева Г.Т., Бектасова Л.А., Камалова С.К., Джумашева Б.Б., Егорова Е.В., Бабаева З.Б., Юсупова И.Х., Деев А.В., Морозова Т.В., Добриева З.Р., Сулейменова С.Б., Тяпкова С.Е., Касымбекова Г.Ш., Данильчик И.А., Кылышбаева Г.Б., Келгенбаева Ч.У., Бадина Л.К., Мамедова И.Н., Субботкина И.В., Дуйсек А.Т., Дарибаева Т.К., Черных Н.М., Туйлыбаева К.А., Омарова Ж.Б., Горностай Л.А., Кусен М.Т., Колесниченко М.В., Турлибекова М.А., Сегизбаева Б.Ш., Рахманова Г.М., Мышкина И.Н., Горшенко Г.К., Егеубаева Ж.М., Сембекова Б.С., Корнишина М.К., Кудайбергенов М.К., Масалитина Е.М., Джамиева Г.Ф., Мукатова А.М., Мухтарова А.М., Жотабаев А.Н., Джамагулова Н.Ш.



Представлены предварительные данные исследовательского республиканского проекта «КОраксан в амбулаторной Практике лечения пациентов со стаБильной Стенокардией – КОМПАС». Исследование проводилось с участием 53 врачей терапевтов и кардиологов поликлинического звена, при поддержке компании Servier с ноября 2011 по январь 2012 года. В исследование был включен 451 пациент, находящихся на амбулаторном наблюдении и проживающих в различных регионах Казахстана: в городах Алматы, Астана, Актобе, Караганда, Усть-Каменогорск, Шымкент. Применение ивабрадина (КОраксана) в дозе 5 мг 2 раза в сутки или 7,5 мг 2 раза в сутки в комбинации с другими антиангинальными препаратами, в большей степени с бета-адреноблокаторами хорошо переносится больными и позволяет достигнуть основных индикаторов качества лечения стабильной стенокардии – целевых значений АД, ЧСС, снижения ФК стенокардии и стойкого контроля ишемии, в том числе и у больных старших возрастных групп высокого риска с сочетанной патологией.

Улучшение качества жизни пациентов с ишемической болезнью сердца (ИБС) остается нерешенной проблемой во многих клинических ситуациях в связи с сохранением приступов стенокардии. Сердечно-сосудистые заболевания, среди которых наиболее распространена ИБС, являются основной причиной заболеваемости и смерти пациентов среднего и старшего возраста как в большинстве развитых, так и во многих развивающихся странах [1]. Предполагается, что сердечно-сосудистые заболевания по-прежнему будут основной причиной смерти вплоть до 2020 г., оставаясь важнейшей медицинской проблемой и в XXI веке [9].

ИБС является одним из самых распространенных заболеваний и в странах Европы и США, определяя 2–5% патологии у лиц в возрасте до 55 лет, 10–20% – до 74 лет и до 50% – у лиц старше 75 лет. Непрямые потери государства по причине ИБС составляют миллиарды долларов, унесенные жизни оценить невозможно [1]. В эру доказательной медицины наука пробует расставить точки и запятыя в лечении различных нозологий, поэтому особенно важно остановиться на объективных цифрах и проанализировать основные патогенетические механизмы развития ишемии. Патогенетической основой стенокардии является стенозированная коро-

нарная артерия (КА), поврежденная атеросклеротическим процессом, местное воспаление, активация эндотелиальных факторов, нарушение в системе гемостаза либо рецидивирующая острая ишемия миокарда, возникающая в тех же зонах, где развились некротические изменения вследствие уже перенесенного ИМ [6]. Поскольку точная причина атеросклероза до настоящего времени неясна, внимание клиницистов сосредоточено на лечении его последствий или уменьшении модифицируемых факторов риска, основными из которых являются: курение, малоподвижный образ жизни, дисбаланс питания, повышенное артериальное давление, на-

рушение толерантности к глюкозе и сахарный диабет, дислипидемия, избыточная масса тела и абдоминальное ожирение, а также маркеры хронического воспаления.

Несмотря на значительные успехи, достигнутые в лечении пациентов с ИБС, все-таки нерешенным вопросом остается выбор оптимального метода терапии. Согласно статистике, в 68% случаев ИМ развивается у лиц со стенозом коронарных сосудов менее 50%, в 18% – со стенозом от 50 до 70% и только 14% – со стенозом от 70% и выше, когда у большинства пациентов появляется клиника стабильной стенокардии напряжения (ССН) или, как предвестник ИМ, нестабильной стенокардии (НС) [1]. То есть большинство наших пациентов (68%) не имеют гемодинамически значимых стенозов – основного показания к оперативному вмешательству, но потенциально неблагоприятных по риску жизненно опасных коронарных осложнений. То есть, стенозы коронарных артерий – это не катастрофа, а причина снижения качества жизни, толерантности к физической нагрузке. Большее значение имеет характеристика атероматозных бляшек, нежели уровень и степень стенозирования артерий сердца, поскольку их состояние определяет прогноз жизни для больных с ИБС. Впечатляющими оказались результаты исследования COURAGE (Clinical Outcomes Utilizing Revascularization and Aggressive Drug Evaluation), выполненного в 1999–2004 гг. на 2287 больных со стенокардией, доказанной ишемией миокарда, леченных либо с помощью чрескожного коронарного вмешательства (ЧКВ) либо медикаментозно. У всех пациентов был выраженный стеноз (>70%) проксимального сегмента эпикардальной коронарной артерии и ишемия миокарда при неинвазивном нагрузочном тестировании или на ЭКГ покоя, также со стенозом 80% и выше. Хотя через год после реваскуляризации миокарда количество приступов стенокардии было несколько меньше, чем у леченных медикаментозно, через 5 лет

наблюдения разницы между группами пациентов не было. Также не было разницы между группами по влиянию на смертность и развитие нефатальных ИМ [12]. Показано, что ЧКВ существенно не влияет на риск возникновения опасных для жизни коронарных катастроф и смертности у большинства пациентов, за исключением больных в раннем постинфарктном периоде [12]. Также было опубликовано несколько мета-анализов клинических исследований, в которых сравнивали стратегии чрескожных коронарных вмешательств и оптимальной медикаментозной терапии у больных со стабильной ИБС. В классическом мета-анализе D.G. Katritsis, J.P. Ioannidis не выявили различий в частоте кардиальной смерти и нефатального ИМ между больными, которым выполняли чрескожное коронарное вмешательство и принимавшими оптимальную медикаментозную терапию (с тенденцией в сторону большей частоты ИМ у больных с интервенционными вмешательствами) [7]. В недавнем мета-анализе W.T. Cecil и соавт. показали, что 12% увеличение относительного риска сердечной смерти или ИМ и 22% рост относительного риска нефатального ИМ ассоциированы с чрескожными коронарными вмешательствами [3]. Сегодня очевидно, что, кроме случаев реваскуляризации после ИМ, наличия больших участков миокарда с ишемическим риском (больные с выраженным стенозом, трехсосудистым поражением), польза от интервенционного вмешательства, помимо медикаментозной терапии, в основном выражается в уменьшении симптоматики [2]. Таким образом, реваскуляризация и медикаментозная терапия – это не конкурирующие технологии, а взаимодополняющие методы лечения, причем базисным из них является последняя. Эта точка зрения отражена в последних рекомендациях по лечению стабильной стенокардии напряжения [5].

Цель лечения ИБС – улучшение прогноза путем предотвращения возникновения ИМ и внезапной сердечной смерти, а также улучше-

ние качества жизни, уменьшение выраженности или предотвращение возникновения симптомов. По международным рекомендациям, антиангинальную терапию считают эффективной, если удастся стенокардию устранить полностью или перевести больного в I ФК из более высокого класса при сохранении хорошего качества жизни. В последние годы в клинической практике появился новый класс антиангинальных препаратов, который представлен ивабрадином (торговое наименование Кораксан), а основным гемодинамическим эффектом является снижение частоты сердечных сокращений. Повышенная ЧСС является основным патогенетическим фактором возникновения ишемии миокарда. Чем выше ЧСС, тем интенсивнее работа сердца и потребление кислорода. В то же время повышенная ЧСС снижает длительность диастолы (известно, что кровоснабжение миокарда происходит именно в диастолу) и способствует развитию ишемии миокарда. Терапевтический подход, основанный на урежении ЧСС, позволяет обеспечить выраженный антиишемический и антиангинальный эффекты у пациентов со стенокардией, что на практике дает значительное уменьшение количества приступов стенокардии и улучшает качество жизни пациентов. В отличие от других пульсурежающих препаратов, Кораксан в силу высокой избирательности действия (только открытые каналы синусового узла) лишен таких эффектов, как влияние на АД, тонус коронарных сосудов, функцию внешнего дыхания. Что на практике позволит избежать гипотонии, брадикардии, включая пациентов, принимающих бета-блокаторы.

Результаты многочисленных исследований, проведенных за последние годы, свидетельствуют, что ЧСС определяет не только качество, но и продолжительность жизни пациентов со стенокардией, пишут разработчики Индекса риска смертности клиники Купера (Cooper Clinic Mortality Risk Index). Создание и валидация этого индекса осущест-



влялись в ходе исследования, проведенного канадскими и американскими учеными (Centers for Integrated Health Research, The Cooper Institute). В результате исследования, продолжавшегося с 1979 по 1998 г. с участием 21 766 мужчин без серьезных заболеваний, наличие повышенной ЧСС покоя признано независимым фактором риска, повышающим показатель индекса смертности. Так, ЧСС покоя, превышающая 80 уд./мин, соответствует 2 баллам риска (то же – при артериальной гипертензии I и II степени. На основе эпидемиологических данных, позволивших установить связь повышенной ЧСС с уровнем смертности, полученных Институтом Купера, была разработана клиническая шкала долгосрочного риска смертности, при этом за единицу оптимальной ЧСС взят показатель  $\leq 60$  уд./мин. Сегодня показатель ЧСС 60 ударов в минуту рекомендован как целевой уровень у пациентов с ИБС Европейским обществом кардиологов (ЕОК 2010). После завершения крупных рандомизированных исследований (BEAUTIFUL, SHIFT, ASSOCIATE) и анализа результатов лечения Кораксаном, таких как снижение риска ИМ на 42% у пациентов со стабильной стенокардией, риска смерти от ХСН – 18%, риска госпитализаций на 26% у пациентов с ХСН, международные эксперты включили Кораксан в алгоритмы и рекомендации по ведению больных с ИБС и ХСН 2012 года (ЕОК 2012). Важно отметить, что такие прогностически важные результаты терапии Кораксаном были получены у пациентов хорошо и адекватно леченных (90% иАПФ, 75% ББ, статины, аспирин), что еще раз подчеркивает необходимость присоединения Кораксана пациенту, который уже принимает иАПФ и ББ. Высокая полиморбидность, формирующаяся с возрастом, вызывает определенные трудности в лечении пациентов ИБС и сочетанной патологией. А также частые ситуации, когда не удается достичь целевых значений ЧСС с помощью назначения только бета-адреноблокаторов, диктует необходимость правильно-

го выбора лекарственных препаратов для максимального уменьшения симптомов и улучшения выживаемости больных ишемической болезнью сердца [1; 2].

Результаты эпидемиологических исследований показывают, что в РК около 1 млн пациентов страдают ИБС. При этом, несмотря на внедрение в последние годы новых методов лечения, в том числе интервенционных и хирургических, приступы стенокардии и другие симптомы ИБС по-прежнему беспокоят пациентов, ограничивают их активность, ухудшают качество жизни и приводят на прием к врачу. Для получения данных о характеристике пациентов с ИБС/стабильной стенокардией на поликлиническом приеме в РК, о сопутствующей патологии и степени кардиоваскулярного риска этих пациентов, о назначаемом лечении и соблюдении рекомендаций пациентами был спланирован исследовательский проект КОМПАС.

**Исследовательский республиканский проект «КОРАКСАН в амбулаторной Практике лечения пациентов со стабильной Стенокардией – КОМПАС»** проводился с участием 53 врачей терапевтов и кардиологов поликлинического звена, при поддержке компании Servier с ноября 2011 по январь 2012 г. Исследование проведено в соответствии с требованиями доказательной медицины. В исследование был включен 451 пациент, находящийся на амбулаторном наблюдении и проживающих в различных регионах Казахстана: в городах Алматы, Астана, Актобе, Караганда, Усть-Каменогорск, Шымкент. Обследование проходило сплошным методом.

**Дизайн исследования «КОМПАС»:** длительность наблюдения 12 недель или 3 месяца. Наблюдение за пациентами и контрольное посещение врача проводилось через каждые 4 недели, когда врач заполнял разработанную анкету. В анкете отмечались: особенности течения ИБС, наличие сопутствующей патологии, факторов риска, САД, ДАД, ЧСС, количество приступов стенокардии в неделю, ФК стенокардии, оценка переносимости лечения,

наименование и дозы препаратов, принимаемых пациентом, самочувствие пациента, наличие побочных эффектов.

Статистическая обработка полученных результатов производилась с использованием компьютерной программы «Statistica 6.0» («Statsoft», США). Рассчитывали среднее значение (M) и стандартное отклонение (SD). Проверку выборок на соответствие нормальному распределению проводили методом трех сигм ( $s - SD$ ). При проверке гипотезы о равенстве средних в двух независимых выборках использовали непарный критерий Стьюдента (в случае нормального закона распределения) и критерий Mann-Whitney (в случае закона распределения отличного от нормального). При сравнении показателей в двух зависимых выборках использовали параметрический парный критерий Стьюдента и непараметрический критерий Уилкоксона. При сравнении набора частот в случае общего количества наблюдений менее 50 и количества наблюдений каждого варианта значения менее 7 использовали точный критерий Фишера. Данные представлены в виде  $M \pm \sigma$ . Достоверными считали различия при  $p < 0,05$ .

**Целью проекта исследования «Компас» явилось:**

- получение данных о характеристике больных с ИБС (а именно со стабильной формой стенокардии) на поликлиническом приеме в РК, сопутствующей патологии и степени кардиоваскулярного риска этих пациентов;
- изучение особенностей клинического течения стабильной стенокардии;
- информирование о получаемых схемах лечения и соблюдении назначений врача;
- исследование эффективности ивабрадина (Кораксана) у больных со стабильной формой стенокардии.

**Критериями включения** пациентов в исследование являлось:

Информированное согласие на лечение и диагностику, наличие у больных с ИБС приступов стено-

кардии на стандартных схемах антиангинальной терапии, или пациенты со стабильной формой стенокардии, когда антиангинальная терапия назначается впервые, синусовый ритм на ЭКГ с ЧСС более 65 в минуту.

**Критериями исключения** явились: отказ пациента от медикаментозного лечения, наличие поливалентной аллергии, беременность или лактация, несинусовый ритм на ЭКГ, наличие выраженных признаков почечной и печеночной недостаточности.

### Материалы и методы

В исследование был включен 451 пациент, из них женщин – 211 (46,8%), мужчин – 240 (54,2%), страдающих стабильной стенокардией.

Средний возраст больных составил 61 год ( $61 \pm 10,3$ ). Средняя длительность заболевания – 8 лет ( $8 \pm 6,3$ ) (табл. 1).

Из сопутствующих заболеваний у 90,5% наблюдалась артериальная гипертензия, практически у половины пациентов (51,2%) в анамнезе – перенесенный инфаркт миокарда. Сахарный диабет наблюдался у 26,6% больных, цереброваскулярное заболевание имело место у 23,5% больных, ХОБЛ наблюдался практически у каждого пятого пациента (20,8%), облитерирующий атеросклероз у 6% больных, начальные признаки печеночной недостаточности у 1,3%. Симптомы депрессии наблюдались у каждого десятого пациента стабильной стенокардией (11,1%). Признаки хронической сердечной недостаточности наблюдались у половины больных – 52,1% (рис. 1).

Больные находились под наблюдением и лечением участкового терапевта или кардиолога по месту жительства. Получали лечение согласно протоколам диагностики и лечения МЗ РК.

Согласно данным обследования: во время первого визита к врачу у всех больных на ЭКГ регистрировался синусовый ритм с ЧСС более 70 в минуту. Средняя ЧСС в группе больных составила  $85,7 \pm 10,4$  уд./мин (рис. 2), среднее САД  $151,2 \pm 12,3$  мм рт.ст., среднее ДАД  $91,8 \pm 8,3$  мм рт.ст.

Таблица 1. Длительность заболевания

Длительность заболевания	Кол-во больных (n)	Кол-во больных (%)
от 1 года до 5 лет	402	89,1
от 5 до 10 лет	28	6,4
от 11 до 15 лет	11	2,4
от 16 до 20 лет	7	1,5
свыше 21 года	3	0,7
Средняя длительность – 8 лет		



Рисунок 1. Сопутствующие заболевания

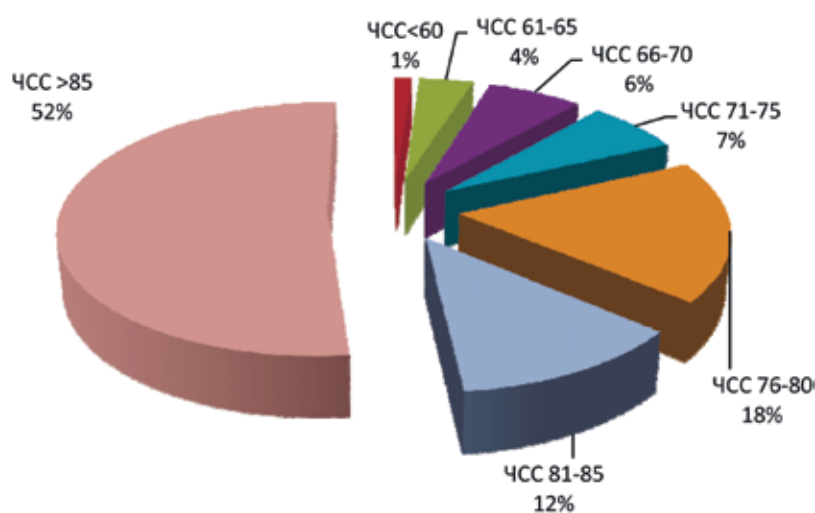


Рисунок 2. Распределение пациентов по уровню ЧСС на момент включения в исследование

Таблица 2. Уровень холестерина

	всего	%	мужчины	женщины
Холестерин до 5,1	122	27	71	91
Холестерин свыше 5,1	329	73	172	187



Уровень холестерина свыше 5,1 был зарегистрирован у 73% пациентов (3). Средний уровень холестерина по группе пациентов  $5,7 \pm 1,8$  ммоль/л (табл. 2).

В основном терапия основного заболевания включала комбинированную антиангинальную терапию: бета-адреноблокаторы, антагонисты кальция, периодический прием нитратов (рис. 3).

Важно, что 57% пациентов на момент начала исследования принимали комбинацию гемодинамических препаратов, а 6% пациентов лечились комбинацией из 3-х гемодинамиков. Если проанализировать назначения по применяемым на момент начала исследования ББ (рис. 4), то в большинстве случаев назначались современные ББ в низких дозировках (бисопролол 5 мг, атенолол 50 мг, карведилол 6,25 мг).

Но несмотря на принимаемую терапию контроль ишемии не был достигнут, больных продолжали беспокоить боли в сердце, характерные для стабильной стенокардии. Среднее количество приступов стенокардии в неделю составило  $7,6 \pm 1,8$ . Количество принимаемых таблеток нитроглицерина  $7,8 \pm 1,9$ . Поэтому в схемы лечения больных, у которых на ЭКГ наблюдался синусовый ритм, дополнительно с целью достижения целевых значений ЧСС и с целью снижения количества приступов стенокардии был назначен ивабрадин (Кораксан) в дозе 5 мг 2 раза в день с последующей титрацией до 7,5 мг 2 раза в день через 4 недели приема под контролем ЧСС и самочувствия пациентов.

#### Результаты исследования «КОМПАС»

Средние цифры САД и ДАД в пределах целевых значений зарегистрированы уже во время второго визита через 4 недели от начала лечения: среднее САД  $137,8 \pm 9,6$  мм рт.ст., ДАД  $84,4 \pm 6,3$  мм рт.ст., которое имело четкую тенденцию к снижению от визита к визиту. В целом за 12 недель лечения достигнуто снижение САД на 30,3 мм рт.ст., снижение ДАД на 16,6 мм рт.ст. (табл. 3).

Средняя ЧСС до исследования

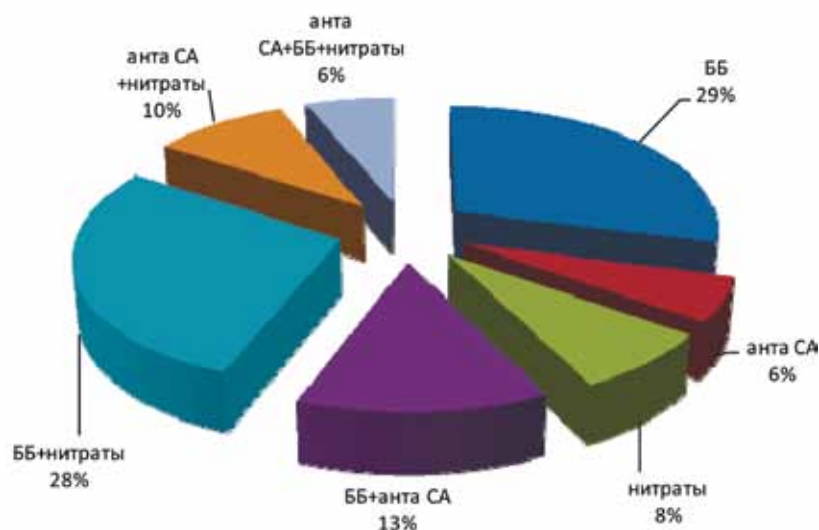


Рисунок 3. Прием гемодинамических препаратов на начало исследования КОМПАС

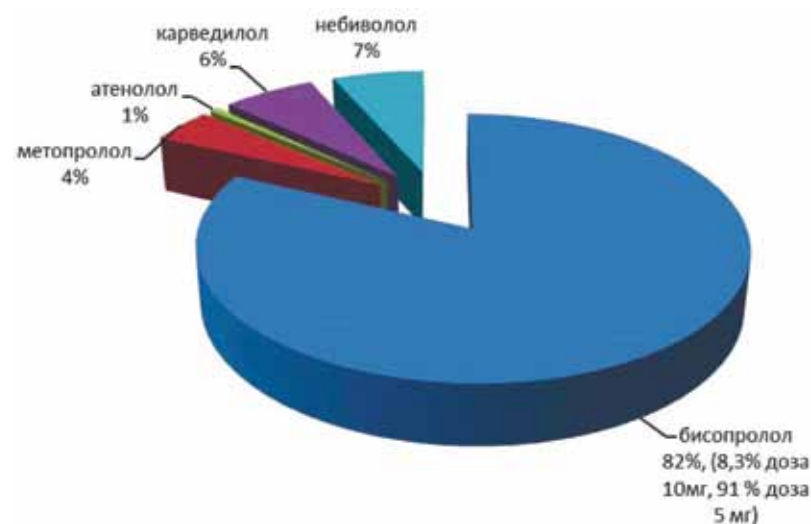


Рисунок 4. Назначения по применяемым на момент начала исследования ББ

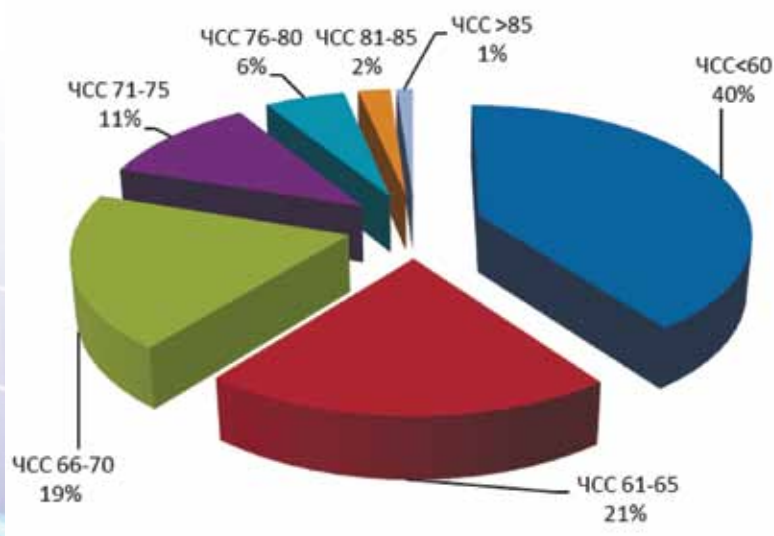


Рисунок 5. Распределение пациентов по уровню ЧСС через 12 недель исследования



Таблица 3. Динамика изменения показателей

	1 визит (до включения ивабрадина)	2 визит (через 4 недели)	3 визит (через 8 недель)	4 визит (через 12 недель)
Среднее САД	151,2	137,8	128,7	120,9
Среднее ДАД	91,8	84,4	79,6	75,2
Средняя ЧСС	85,7	75,7	69	63
Целевое значение ЧСС (60 и меньше) достигли	0% пациентов	9% пациентов	24% пациентов	40% пациентов

Динамика изменения количества приступов стенокардии в неделю

Общее кол-во приступов в неделю у всех пациентов	3416	1996	1204	601
Среднее кол-во в неделю на одного пациента	7,6	4,4	2,7	1,3

была  $85,7 \pm 10,4$  уд./мин, во время второго визита  $75,7 \pm 7,6$  уд./мин, а к концу исследования –  $63 \pm 6,8$  уд./мин (рис. 5).

Достигнуто целевое значение 60 и меньше у 9% пациентов во время второго визита, третьего визита – у 24%, к концу исследования – у 40% пациентов.

Среднее количество приступов в неделю на одного пациента уменьшилось через 4 недели с 7,6 до 4,4, через 8 недель – до 2,7, а через 12 недель – до 1,3 (рис. 6).

Выраженное уменьшение количества приступов стенокардии – в 6 раз – через 12 недель от лечения способствует улучшению самочувствия больных, улучшению их качества жизни и увеличению приверженности больного к лечению. Так, функциональный класс стабильной стенокардии на фоне комбинированного лечения с включением ивабрадина способствовал увеличению больных с первым функциональным классом до 46%, со вторым ФК – до 44%, суммарно 90% пациентов перешли в более легкий функциональный класс, за счет уменьшения количества больных с третьим и четвертым функциональным классом. Что свидетельствует о лучшей переносимости физической нагрузки, улучшении состояния больных

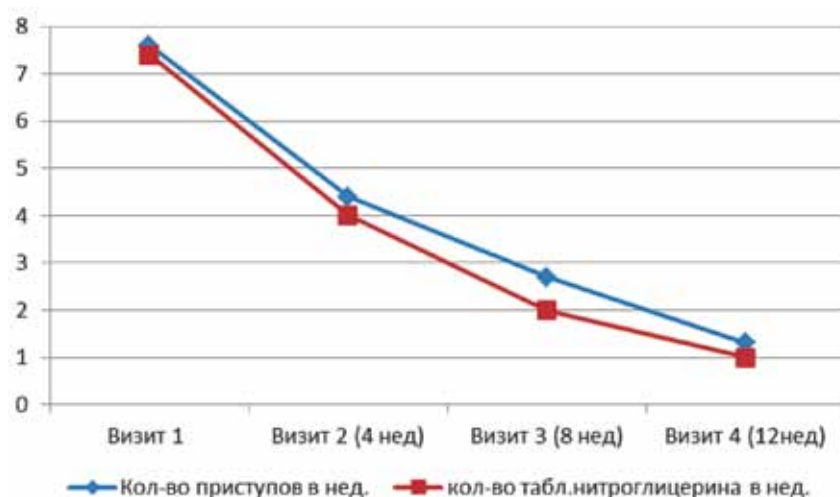


Рисунок 6. Динамика частоты приступов и потребляемых нитратов в течение исследования

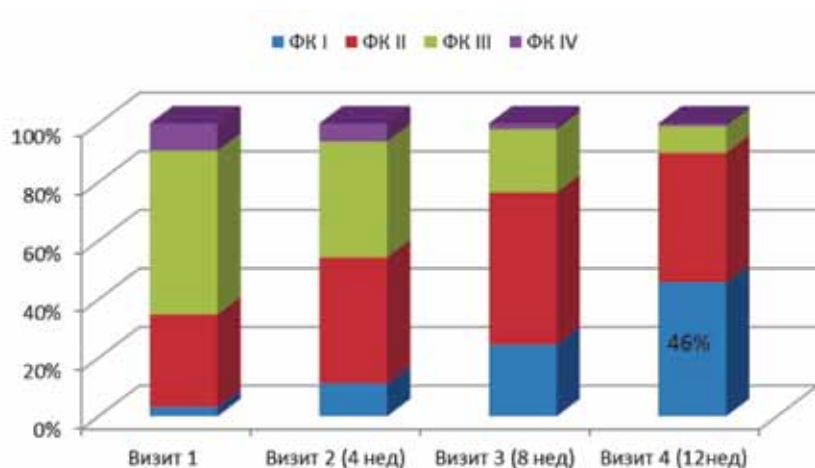
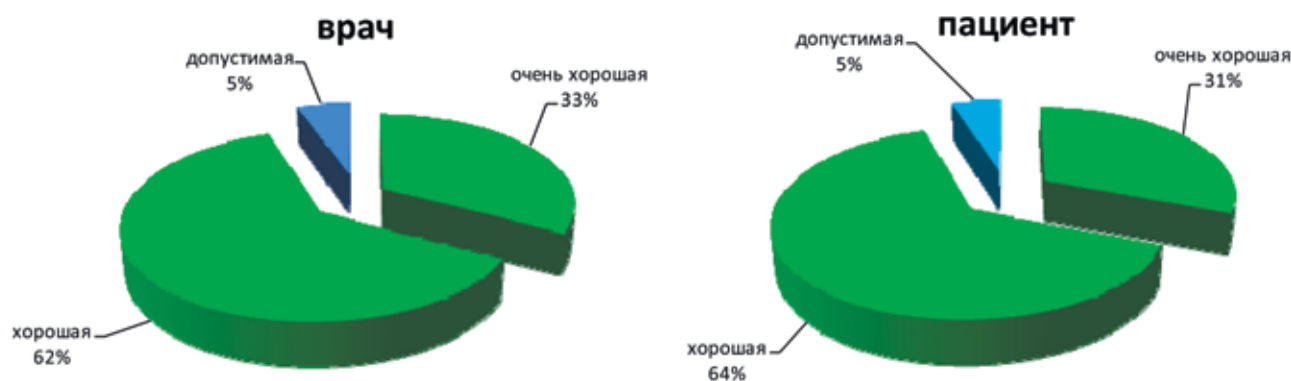


Рисунок 7. Динамика ФК стенокардии за период наблюдения



**Рисунок 8.** Оценка эффективности терапии врачами и пациентами через 12 недель терапии Кораксаном

и повышении качества жизни пациентов (рис. 7).

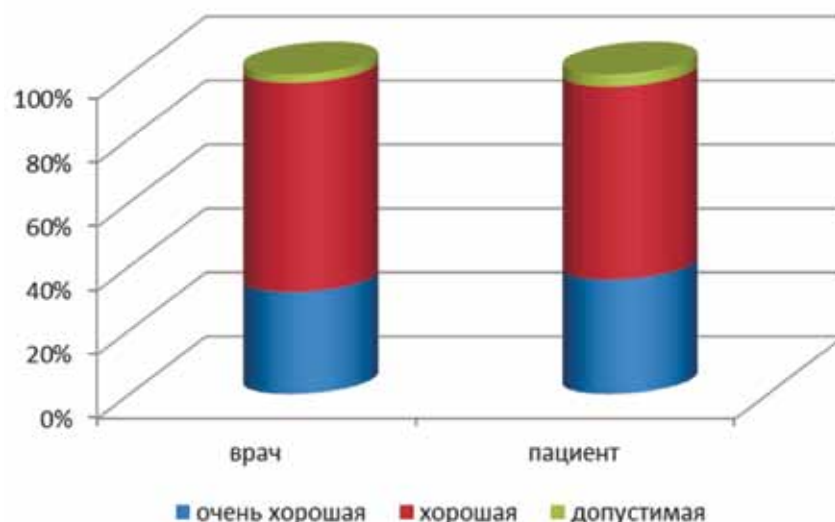
Также в рамках проекта и врачами и пациентами заполнялись карты, в которых они оценивали эффективность и переносимость назначенного в проекте лечения (на последнем 4 визите, т.е. через 12 недель). 95% врачей и 95% пациентов оценили эффективность лечения как «очень хорошую» и «хорошую», т.е. выразили удовлетворенность полученным результатом.

Касательно переносимости назначенной в рамках проекта терапии, и врачи и пациенты также были единодушны в оценке, потому что 97% врачей и 96% пациентов отметили в графе переносимость терапии как «очень хорошо» и «хорошо». Такой результат несомненно будет способствовать увеличению приверженности пациентов к рекомендациям врача (рис. 9).

### Выводы

Пациенты со стабильной стенокардией, находящиеся под наблюдением участковых терапевтов и кардиологов в поликлиниках РК – это большей частью пациенты среднего возраста (более половины пациентов в исследовании моложе 60 лет), имеющих 3 и более сопутствующих заболеваний, которые отражаются на тяжести течения основного заболевания. Половина из этих пациентов перенесла инфаркт миокарда, стентирование или операцию АКШ, т.е. имеют очень высокий кардиоваскулярный риск.

Включение Ивабрадина (Ко-



**Рисунок 9.** Оценка приверженности к терапии в исследовании через 12 недель лечения

раксана) в схемы антиангинальной и антиишемической терапии больным со стабильной стенокардией позволяет достигнуть целевых значений ЧСС менее 60 уд./мин у 40 % больных уже к 3 месяцу лечения.

Назначение Ивабрадина (Кораксана) в схему лечения пациентов высокого риска позволяет добиться стойкого антиангинального эффекта, что способствует снижению функционального класса стенокардии у всех пациентов и улучшению переносимости физической нагрузки, что позволяет значительно расширить их двигательную активность. Первого ФК стенокардии напряжения удалось добиться у 46% пациентов, что является индикатором качества лечения больного с ИБС и критерием эффективности антиангинальной терапии.

Ивабрадин (Кораксан) в дозе 5 мг 2 раза в сутки или 7,5 мг 2 раза в сутки в комбинации с другими антиангинальными препаратами, в большей степени с бета-адреноблокаторами

хорошо переносится больными и позволяет достигнуть основных индикаторов качества лечения стабильной стенокардии – целевых значений ЧСС, снижение ФК стенокардии и стойкого контроля ишемии, в том числе и у больных старших возрастных групп высокого риска с сочетанной патологией.

В настоящее время продолжается детальный анализ эпидемиологических данных, а также клинической части исследования. Полученные результаты и выводы будут опубликованы позже, но уже сейчас очевидно, что краеугольным камнем для пациентов со стабильной стенокардией остается ангинозная боль. Адекватная диагностика и четкое понимание подходов к медикаментозной терапии больных стенокардией позволит достичь улучшения контроля приступов стенокардии.

Список литературы находится в редакции

# Клиническая эффективность петлевого диуретика торасемид (Тригрим) в лечении больных хронической сердечной недостаточностью

## Результаты Казахстанского многоцентрового исследования «ПОЭТ»



Джунусбекова Г.А., Ким З.Г., Ормаханова З.И., Исабекова А.Х., Калиева Ж.Г., Бекназарова Г.Ж., Гернер Л.В., Ли Н.П., Майер О.П., Шарабарина М.Г., Бидайбаева Г.Б., Шипицына Е.С., Елубай А.Е., Айдарова М.А., Мустафаева Д.У., Пинеко-Скворцова И.И., Насымбеков М.Р.  
НИИ кардиологии и внутренних болезней МЗ РК, г. Алматы

Целью Республиканского проекта «ПОЭТ» явилась оценка эффективности применения петлевого диуретика торасемида (Тригрим, компания Santo, Member of Polpharma Group) в сравнении с фуросемидом у пациентов с хронической сердечной недостаточностью (ХСН). Обоснованием для назначения торасемида (Тригрима) больным с ХСН явились данные сравнительного исследования TORIC (TORasemide In Congestive Heart Failure), в котором сравнивали фиксированные дозы 40 мг/сут. фуросемида и 10 мг/сут. торасемида у 2 тыс. больных с ХСН [1]. Лечение торасемидом оказалось предпочтительнее в отношении снижения функционального класса (ФК) ХСН и реже вызывало гипокалиемию. Именно поэтому проведение проекта «ПОЭТ» и внедрение в ежедневную практику альтернативного мочегонного препарата торасемида (Тригрима) может иметь большое значение как для практикующих врачей, так и для пациентов с ХСН и отечным синдромом.

Задачами Республиканского проекта «ПОЭТ» являлись:

- внедрение в ежедневную клиническую практику врачей-кардиологов и терапевтов оптимальной диуретической терапии больных ХСН с отечным синдромом с использованием петлевого диуретика торасемида (Тригрима);
- оценка динамики клинических показателей больных ХСН с отечным синдромом на фоне терапии торасемидом (Тригримом) – массы тела, ФК по NYHA, шкалы оценки клинического состо-

яния (ШОКС), Миннесотского опросника качества жизни, 6-минутного теста, показателей эхокардиографии (ЭХОКГ), калиемии.

### Материал и методы

Исследование «ПОЭТ» было проведено по инициативе научного координатора проекта д.м.н. Джунусбековой Г.А. при спонсорской поддержке фармацевтической компании «Santo Member of Polpharma Group» в период с января по май 2012 г.

В исследование были включены 136 больных (80 мужчин, 56 жен-

щин) с ХСН II-III ФК по NYHA, находящихся на стационарном и амбулаторном лечении, проживающих в различных регионах Казахстана. В исследовании приняли участие 14 врачей-терапевтов и кардиологов.

Критериями включения в исследование «ПОЭТ» явились: возраст старше 30 лет, наличие ХСН II-III ФК по NYHA; наличие отечного синдрома.

Критерии исключения из исследования: врожденные пороки сердца с нарушением гемодинамики; некорректированный порок клапанов сердца с нарушением



гемодинамики; сахарный диабет; артериальная гипотония (систолическое артериальное давление (САД) <100 мм. рт.ст.); аритмии (СА- или АВ-блокада II или III степени); период беременности и лактации; тяжелая почечная или печеночная недостаточность; подагра.

Согласно дизайну исследования на всех включенных в исследование пациентов на 1 визите заполнялась индивидуальная карта исследования, включавшая в себя Ф.И.О, пол, возраст, рост, массу тела, стадию и ФК ХСН, наличие артериальной гипертензии (АГ) и ее длительность; наличие ишемической болезни сердца (ИБС) (стенокардия и/или перенесенный инфаркт миокарда в анамнезе), шкалу оценки клинического состояния при ХСН (ШОКС), Миннесотский опросник качества жизни больных ХСН, данные биохимического анализа крови (калий, натрий, креатинин, глюкоза), показатели ЭХОКГ, тест с 6-минутной ходьбой, назначенные основные, дополнительные и вспомогательные лекарственные препараты для лечения ХСН.

На основе уровня сывороточного креатинина по формуле Cockcroft-Gault проводился расчет скорости клубочковой фильтрации (СКФ) [2]:

Формула Cockcroft-Gault:

$$СКФ(мл/мин) = \frac{(140 - \text{возраст, годы}) \times \text{масса, кг} \times \text{коэф}^*}{0,82 \times \text{сывор.креатинин, мкмоль/л}} \quad (1)$$

\* - коэффициент для женщин = 0,85, для мужчин = 1.

На 2, 3 и 4 визитах оценивались: масса тела, стадия и ФК ХСН, уровень АД, частоты сердечных сокращений (ЧСС), эффективность и переносимость терапии, тактика дальнейшего лечения.

На пятом заключительном визите (через месяц терапии) вновь определялась масса тела, стадия и ФК ХСН, уровень АД, ЧСС, эффективность и переносимость терапии, шкала оценки клинического состояния при ХСН, Миннесотский опросник качества жизни больных ХСН, калий, натрий, креатинин и глюкоза крови, показатели ЭХОКГ, тест с 6-минутной ходьбой, назначенные основные, дополнительные и вспомогательные лекарственные препараты для лечения ХСН.

Режим дозирования диуретиков: стартовая доза Тригрима составляла 5-10 мг/сут. или фуросемида – 20-40 мг, далее дозы определялись лечащим врачом. Общая длительность исследования составила 1 месяц.

Статистическая обработка полученных результатов производилась с использованием компьютерной программы «Statistica 6.0» («Statsoft», США). Рассчитывали среднее значение (М) и стандартное отклонение (SD). Проверку выборок на соответствие нормальному распределению проводили методом трех сигм (s) (s-SD) [3]. При проверке гипотезы о равенстве средних в двух независимых выборках использовали непарный критерий Стьюдента (в случае нормального закона распределения) и критерий

Таблица 1. Клиническая характеристика больных ХСН, включенных в исследование «ПОЭТ»

Показатель	n=136
Мужчины (n, %)	80 (58,8%)
Возраст (годы)	62,3±9,94
Вес (кг)	83,9±12,72
ИМТ (кг/м2)	29,7±3,82
ФК по NYHA	2,84±0,54
ИБС (n, %)	109 (80,1%)
АГ (n, %)	116 (85,3%)
Длительность АГ (годы)	9,5±5,88
САД (мм рт.ст.)	153,3±28,35
ДАД (мм рт.ст.)	90,9±10,9
ЧСС (уд/мин)	88,2±16,28
ШОКС (баллы)	7,71±3,94
Миннесотский опросник КЖ	17,2±7,38
6-минутный тест (м)	206,46±72,82
Калий крови (ммоль/л)	4,31±0,47
Натрий крови (моль/л)	140,72±4,19
Креатинин крови (мкмоль/л)	90,46±25,15
СКФ, Cockcroft-Gault (мл/мин)	95,16±32,99
СКФ<60 мл/мин	10 (7,35%)
Глюкоза крови (ммоль/л)	5,42±1,24
ЛП (см)	4,51±0,93
КДР (см)	5,92±1,0
КСР (см)	4,61±1,08
КСО (мл)	92,28±54,98
КДО (см)	163,1±78,33
ФВ (%)	44,4±11,2

Mann-Whitney (в случае закона распределения отличного от нормального). При сравнении показателей в двух зависимых выборках использовали параметрический парный критерий Стьюдента и непарметрический критерий Уилкоксона. Дискретные величины сравнивали по критерию с2 Pearson, коррекцию Yates применяли для таблиц сопряженности с 1-й степенью свободы (2x2). При сравнении набора частот в случае

общего количества наблюдений менее 50 и количества наблюдений каждого варианта значения менее 7 использовали точный критерий Фишера. Данные представлены в виде  $M \pm \sigma$ . Достоверными считали различия при  $p < 0,05$ .

### Результаты исследования и их обсуждение

Всего в исследование «ПОЭТ» было включено 136 больных (80 мужчин, 56 женщин) с ХСН II-III ФК. Клиническая характеристика больных ХСН, включенных в исследование «ПОЭТ» отображена в таблице 1.

Средний возраст пациентов составил  $62,3 \pm 9,94$  года (от 30 до 84 лет), средний вес –  $83,9 \pm 12,72$  кг, средний индекс массы тела (ИМТ) –  $29,7 \pm 3,82$  кг/м<sup>2</sup>. Наличие ИБС в анамнезе имели 109 включенных в исследование больных (80,1%), АГ – 116 пациентов (85,3%) со средней длительностью заболевания  $9,5 \pm 5,88$  лет. Исходный уровень АД был выше нормативных значений – САД  $153,2 \pm 28,35$  мм рт.ст., диастолическое АД (ДАД) –  $90,9 \pm 10,9$  мм рт.ст., ЧСС –  $88,1 \pm 16,28$  уд/мин.

Балльная оценка шкалы клинического состояния больного с ХСН (ШОКС) (модификация Мареева В.Ю., 2000), включающая 10 вопросов по симптомам заболевания, составила  $7,71 \pm 3,94$  баллов, что в среднем соответствует третьему ФК ХСН. Согласно нормативам максимально больной с ХСН может набрать 20 баллов (терминальная ХСН); 0 баллов – полное отсутствие признаков ХСН; I ФК  $\leq 3$  баллов; II ФК 4–6 баллов; III ФК 7–9 баллов; IV ФК  $> 9$  баллов [4].

Применение Миннесотского опросника качества жизни больных с ХСН, предназначенного для оценки степени ограничения возможности пациента за последний месяц (лучшее качество жизни – 0 баллов; худшее качество жизни – 105 баллов),

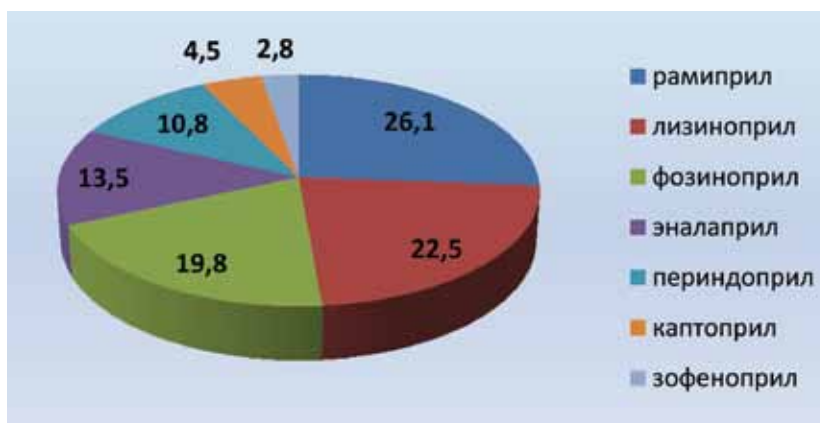


Рисунок 1. Исходная частота назначения различных ИАПФ больным ХСН

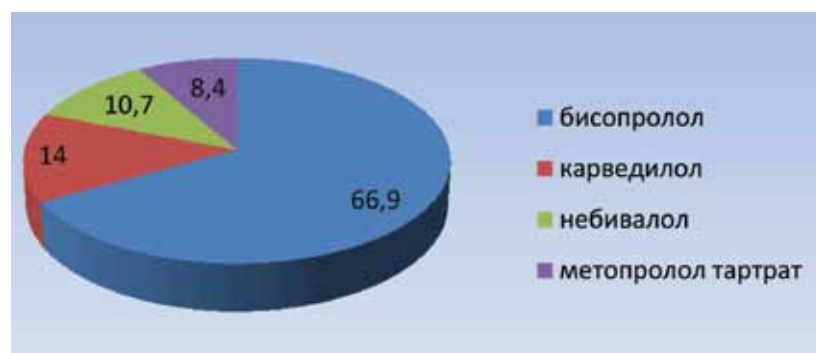


Рисунок 2. Исходная частота назначения различных бета-блокаторов больным ХСН

продемонстрировало ухудшение показателей качества жизни обследованных больных ХСН –  $17,2 \pm 7,38$  баллов [5].

Тест 6-минутной ходьбы у пациентов составил  $206,46 \pm 72,82$  метра, что также соответствует в среднем третьему ФК (нормальным показателем считается, если пройдено  $> 550$  метров, I ФК – 426–550 м, II ФК – 301–425 м, III ФК – 151–300 м, IV ФК –  $< 150$  м) [6].

Исследование у пациентов уровня электролитов и глюкозы крови не выявило изменений: средний уровень калия крови составил  $4,31 \pm 0,47$  ммоль/л, натрия –  $140,72 \pm 4,19$  ммоль/л, глюкозы –  $5,42 \pm 1,24$  ммоль/л.

Оценка состояния почечной функции у больных ХСН при нормальных средних показателях сыровоточного уровня креатинина ( $90,46 \pm 25,15$  мкмоль/л) и СКФ по формуле Cockcroft-Gault ( $95,16 \pm 32,99$  мл/мин), выявило снижение СКФ менее 60 мл/мин у 10 больных (7,35%), все они име-

ли III стадию хронической болезни почек (ХБП).

Оценка структурно-функциональных показателей левого желудочка (ЛЖ) по данным ЭХОКГ выявила увеличение левого предсердия (ЛП) –  $4,51 \pm 0,93$  см (в норме (N) до 4,0 см), конечно-диастолического размера (КДР) –  $5,92 \pm 1,0$  см (в N до 5,5 см), конечно-систолического размера (КСР) –  $4,61 \pm 1,08$  см (в N до 4,0 см), конечно-систолического объема (КСО) –  $92,28 \pm 54,98$  мл (в N до 69,0 мл), конечно-диастолического объема (КДО) –  $163,1 \pm 78,33$  мл (в N до 147,0 мл) [7]. При этом средняя фракция выброса ЛЖ была снижена до  $44,4 \pm 11,2\%$ . Из 136 включенных больных с ХСН систолическую дисфункцию ЛЖ (фракция выброса (ФВ)  $< 40\%$ ) имели 90 больных (66,7%).

Исходно из всех включенных в исследование 136-ти больных ХСН получали ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента (ИАПФ) – 111 пациентов

Таблица 2. Исходная клиническая характеристика больных ХСН в зависимости от вида получаемого диуретика

Показатель	Группа Триггима (n=91)	Группа фуросемида (n=40)
Мужчины (n, %)	48 (52,7%)	28 (70%)
Возраст (годы)	62,0±10,55	62,6±8,09
Вес (кг)	82,5±14,03	86,6±11,34
ИМТ (кг/м <sup>2</sup> )	29,3±4,6	30,3±3,47
ФК по NYHA	2,87±0,58	2,75±0,54
ИБС (n, %)	70 (76,9%)	39 (97,5%)*
АГ (n, %)	73 (80,2%)	39 (97,5%)*
Длительность АГ (годы)	9,0±6,01	10,5±6,34
САД (мм рт.ст.)	151,9±30,0	159±18,36
ДАД (мм рт.ст.)	89,6±11,07	94,6±9,29*
ЧСС (уд/мин)	89,5±19,33	85,9±16,45
ШОКС (баллы)	7,68±3,79	8,0±3,21
Миннесотский опросник КЖ	17,6±6,76	17,9±6,66
Калий крови (ммоль/л)	4,2±0,49	4,5±0,46*
Натрий крови (моль/л)	140,6±5,0	141,2±3,72
Креатинин крови (мкмоль/л)	92,4±26,99	85,7±17,63
СКФ, Cockcroft-Gault (мл/мин)	90,8±29,48	98,8±32,63
СКФ<60 мл/мин	8 (8,8%)	3 (7,5%)
Глюкоза крови (ммоль/л)	5,3±1,01	5,5±1,47
ЛП (см)	4,47±0,90	4,5±0,97
КДР (см)	5,9±1,4	5,9±0,98
КСР (см)	4,65±1,19	4,5±1,03
КСО (мл)	95,1±64,6	87,0±48,7
КДО (см)	163,2±78,12	158,3±73,96
ФВ (%)	44,3±11,6	44,6±9,02
6-минутный тест	193,6±100,79	204,8±95,82

Примечание: \* - значимое различие между группами.

Таблица 3. Базовая терапия больных ХСН в группах исследования

Препараты	Группа Триггима (n=91)	Группа фуросемида (n=40)
ИАПФ (n, %)	85 (93,4%)	38 (95%)
ББ (n, %)	83 (91,2%)	34 (85%)
Спиронолактон (n, %)	53 (58,2%)	27 (67,5%)
СГ (n, %)	47 (51,6%)	14 (35%)

Примечание: - различия между группами статистически незначимы.

(81,6%). При этом известно, что назначение ИАПФ показано всем больным ХСН независимо от этиологии, стадии процесса и типа декомпенсации [4]. Из ИАПФ рамиприл получали 29 чел. (26,1%), лизиноприл – 25 чел. (22,5%), фо-

зиноприл – 22 чел. (19,8%), эналаприл – 15 чел. (13,5%), периндоприл 12 чел. (10,8%), каптоприл – 5 чел. (4,5%), зофеноприл – 3 чел. (2,8%) (рис. 1). Все перечисленные ИАПФ рекомендованы для профилактики и лечения ХСН [4].

Из 25 больных ХСН, не получавших ИАПФ, 15 человек принимали блокаторы рецепторов ангиотензина II (БРА) (их назначение было обусловлено вероятнее всего непереносимостью ИАПФ): лозартан – 5 чел., валсартан – 4 чел.,



кандесартан – 4 чел., эпросартан – 2 чел. Следует отметить, что из назначенных БРА не являются препаратами выбора для лечения больных ХСН эпросартан [2]. Десять остальных больных ХСН не получали препараты, блокирующие РААС, что потенциально значительно отягощает их прогноз [4].

Из других основных препаратов для медикаментозного лечения ХСН больные также принимали бета-блокаторы – 121 чел. (88,9%). Из них бисопролол – 81 чел. (66,9%), карведилол – 17 чел. (14%), небиволол – 13 чел. (10,7%), метопролол тартрат – 10 чел. (8,4%) (рис. 2). Последний бета-блокатор (метопролола тартрат) как известно противопоказан для назначения больным ХСН (степень доказанности А) [4]. Небиволол же рекомендован лишь для лечения пожилых больных с ХСН (старше 70 лет) [4].

С меньшей частотой у включенных в исследование больных отмечено назначение других основных средств терапии ХСН: антагонистов рецептора к альдостерону (спиронолактон) – 81 чел. (59,6%), сердечных гликозидов – 56 чел. (41,2%), омега-3 ПНЖК – 2 пациента (1,47%).

Из группы дополнительных средств лечения ХСН установлено назначение статинов у 102 больных (75%) и антикоагулянтов у 26 пациентов (17,6%).

Из вспомогательной группы лечения ХСН отмечено применение нитратов у 93 больных (68,4%), антиагрегантов у 9 пациентов (93,4%) и метаболических средств у 17 чел. (12,5%).

Из 136 включенных в исследование больных ХСН в качестве диуретика был назначен торасемид (Тригрим) 91 больному (основная группа наблюдения), фуросемид – 40 пациентам (контрольная группа). У оставшихся 4-х больных вид принимаемого диуретика не был указан в ин-

дивидуальных картах исследования, поэтому во вторую часть исследования эти пациенты не были включены.

Средние используемые дозы Тригрима в исследовании составили –  $7,7 \pm 3,62$  мг/сут., фуросемида – 34 мг/сут.

Исходно пациенты основной и контрольной групп не различались по полу, возрасту, весу, ИМТ, ФК, уровню САД и ЧСС, баллам ШОКС и Миннесотского опросника качества жизни, показателям уровня натрия, креатинина, СКФ, глюкозы крови, показателям ЭХОКГ, 6-минутному тесту (табл. 2) и частоте получаемых основных лекарственных препаратов для лечения ХСН (табл. 3). В группе пациентов, получавших фуросемид, отмечено большее число больных ИБС и АГ, преобладающий уровень ДАД и калия крови.

Анализ в динамике клинических характеристик больных ХСН по группам в зависимости от вида получаемого диуретика (табл. 4) показал значимое снижение в обеих группах ФК по NYHA, уровня САД и ДАД, ЧСС, величин шкалы ШОКС и Миннесотского опросника качества жизни, уровня натрия, показателя 6-минутного теста.

В группе пациентов с ХСН, принимавших Тригрим, отмечено достоверное уменьшение веса при отсутствии значимого снижения массы тела на фоне фуросемида. При отсутствии исходных различий по весу в группах отмечено большее снижение массы тела пациентов на фоне Тригрима.

Вышеуказанные различия отражают преобладающий диуретический эффект торасемида в сравнении с фуросемидом, обусловленный, согласно данным литературы, более высокой биодоступностью торасемида в связи с его выраженными липофильными свойствами, чем у фуросемида (в среднем 80%

и 53% соответственно), что и определяет весьма стойкий диуретический эффект. При этом торасемид, как и фуросемид, также связывается с альбумином, однако сила данной связи значительно слабее, чем у фуросемида [8]. В эксперименте было доказано, что торасемид обладает большей, по сравнению с фуросемидом, способностью увеличивать экскрецию натрия с мочой при снижении сывороточной концентрации альбумина [9]. Торасемид также оказывает более длительное по времени мочегонное действие, чем фуросемид, т.к. период его полувыведения (3-5 ч. при пероральном и внутривенном введении) превосходит таковой у фуросемида (около 1 ч) [8; 10]. С этим же обстоятельством связано и отсутствие у торасемида так называемого рикошетного эффекта в виде уменьшения экскреции ионов натрия после прекращения действия диуретика до уровня ниже исходного, что стимулирует новый «виток» задержки жидкости, требуя повторных доз препарата [11; 12]. Следует также добавить, что, в отличие от фуросемида, фармакокинетические свойства торасемида практически не меняются в зависимости от приема пищи: не происходит существенное изменение абсорбции, периода полувыведения и почечного клиренса [13]. Немаловажное значение имеет и то, что торасемид сохраняет свойства диуретика, существенно увеличивающего мочевую экскрецию натрия, при стойком ухудшении фильтрационной функции почек, которое нередко отмечается у больных ХСН [14]. Ведь хорошо известен феномен «застойной» почки, появление признаков которого почти всегда отражает тяжесть ХСН [15]. Также изменение почечной функции у пациентов с ХСН нередко бывает связано с нарушениями водно-электролитного

Таблица 4. Динамика клинических показателей больных ХСН в зависимости от вида получаемого диуретика

Показатель	Группа Тригрима исходно (n=91)	Группа Тригрима через месяц (n=91)	Группа фуросемида исходно (n=40)	Группа фуросемида через месяц терапии (n=40)
Вес (кг)	82,5±14,03	77,6±12,89*#	86,6±11,34	82,5±10,44
ФК по NYHA	2,87±0,58	2,1±0,65*	2,75±0,54	2,0±0,91*
САД (мм рт.ст.)	151,9±30,0	126,9±12,64*	159±18,36	129,9±12,85*
ДАД (мм рт.ст.)	89,6±11,07	78,3±6,85*	94,6±9,29^	80,4±9,82*
ЧСС (уд/мин)	89,5±19,33	70,1±7,25*	85,9±16,45	72,7±7,68*
ШОКС (баллы)	7,68±3,79	1,84±1,46*#	8,0±3,21	2,5±2,21*
Миннес. опросник КЖ	17,6±6,76	7,65±4,33*#	17,9±6,66	10,7±6,35*
6-минутный тест (м)	193,6±100,79	334,5±124,74*	204,8±95,82	305,8±98,96*
Калий (ммоль/л)	4,2±0,49	4,1±0,47	4,5±0,46^	4,24±0,40*
Натрий крови (моль/л)	140,6±5,0	137,2±3,82*	141,2±3,72	137,3±4,78*
Креатинин (мкмоль/л)	92,4±26,99	82,59±13,63*	85,7±17,63	80,7±15,76
СКФ Cockcroft-Gault (мл/мин)	90,8±29,48	97,7±29,48	98,8±32,63	98,1±37,27
СКФ<60 мл/мин	8 (8,8%)	6 (6,6%)	3 (7,5%)	2 (5%)
Глюкоза (ммоль/л)	5,3±1,01	4,85±0,61*#	5,5±1,47	5,18±0,81

Примечание: ^ - значимое различие между исходными показателями 2-х групп, \* - значимое различие в одной группе через месяц терапии в сравнении с исходными показателями; # - значимые различия показателей между группами через месяц терапии при сопоставимости исходных показателей.

Таблица 5. Динамика показателей ЭХОКГ больных ХСН в зависимости от вида получаемого диуретика

Показатель	Группа Тригрима исходно (n=91)	Группа Тригрима через месяц (n=91)	Группа фуросемида исходно (n=40)	Группа фуросемида через месяц терапии (n=40)
ЛП, см	4,47±0,90	4,2±0,87*#	4,5±0,97	4,6±0,99
КДР, см	5,9±1,4	5,8±0,98	5,9±0,98	6,1±0,79
КСР, см	4,65±1,19	4,6±1,07	4,5±1,03	4,9±1,06
КСО, мл	95,1±64,6	83,3±54,4	87,0±48,7	101,0±62,82
КДО, мл	163,2±78,12	147,8±74,77	158,3±73,96	159,8±75,71
ФВ, %	44,3±11,6	47,9±10,93*	44,6±9,02	44,4±10,32

Примечание: \* - значимое различие в группе через месяц терапии в сравнении с исходными показателями; # - значимые различия показателей между группами через месяц терапии при сопоставимости исходных показателей.

Таблица 6. Переносимость и безопасность терапии диуретиками у больных ХСН

Показатели		Группа Тригрима через месяц терапии (n=91)	Группа фуросемида через месяц терапии (n=40)
Переносимость терапии	высокая	49 (53,8%)*	13 (32,5%)
	удовлетворительная	42 (46,2%)	24 (60%)
	низкая	0*	3 (7,5%)
Эффективность терапии	хорошая	79 (86,8%)*	26 (65%)
	удовлетворительная	12 (13,2%)	14 (35%)
	неудовлетворительная	-	-

Примечание: \* - значимое различие между группами.

гомеостаза и/или ятрогенными причинами (антибактериальные и противогрибковые препараты, НПВП, рентгеноконтрастные агенты; ИАПФ, петлевые и тиазидовые диуретики в больших дозах, сердечные гликозиды) [15].

Аналогичная динамика отмечена в отношении шкалы ШОКС, отражающей выраженность у больного с ХСН 10 основных симптомов заболевания – через месяц терапии выявлено достоверно меньшее количество баллов по симптомам ХСН на фоне терапии Тригримом в сравнении с приемом фуросемида.

Анализ динамики показателей Миннесотского опросника качества жизни больного с ХСН также продемонстрировал значимое снижение баллов в группе Тригрима, что демонстрирует улучшение возможностей пациента за последний месяц в сравнении с терапией фуросемидом.

Подобные результаты были отмечены в крупном рандомизированном исследовании PEACH (PharmaEconomic Assessment of torasemide and furosemide in the treatment of patients with Congestive Heart failure), в котором сравнивали влияние торасемида и фуросемида на клинические исходы и качество жизни у больных с ХСН II-III ФК [16]. Продолжительность лечения со-

ставляла 6 месяцев. Различий в эффективности двух препаратов в отношении ФК ХСН, частоты госпитализаций и смертности не обнаружено. Несмотря на большую стоимость лечения торасемидом, оно было не менее экономически эффективным, чем лечение фуросемидом. Причиной этого была большая стоимость госпитализаций и визитов к врачу больных, принимавших фуросемид. Торасемид оказывал более выраженное благоприятное влияние на качество жизни больных ХСН.

В другом проспективном рандомизированном исследовании K. Muller и соавт. сопоставили влияние торасемида и фуросемида на качество жизни и частоту госпитализаций у 237 больных ХСН. Лечение продолжали в течение 9 мес. Терапия торасемидом обеспечивала более значительное снижение ФК ХСН и улучшение качества жизни больных, хотя частота госпитализаций по поводу сердечной недостаточности достоверно не отличалась между группами [17].

Стоит отметить не только отсутствие негативного влияния Тригрима на показатели углеводного обмена, доказанное ранее, в частности в исследовании L. Piesche и T. Bolke [18], показавшее полное отсутствие негативного влияния торасемида на

показатели углеводного обмена даже у больных сахарным диабетом II типа, но и выявленное нами снижение уровня глюкозы крови на фоне Тригрима при отсутствии различий в уровне гликемии на фоне приема фуросемида.

Вызывает интерес также динамика уровня калия крови на фоне лечения пациентов с ХСН. При отсутствии исходной сопоставимости групп по данному показателю – уровень калия до начала лечения был выше в группе фуросемида, но, однако спустя месяц терапии значимо большее снижение калия крови отмечено также в группе фуросемида. При этом достоверного снижения калия крови на фоне Тригрима не выявлено.

По данным литературы калиуретический эффект торасемида значительно ниже, чем у фуросемида в эквивалентных натрийуретических (диуретических) дозах. Это объясняется отсутствием у торасемида так называемого вторичного действия на проксимальные каналы [19], а также способностью торасемида угнетать альдостероновые рецепторы в не меньшей мере, чем спиронолактон [20; 21]. В эксперименте на культуре клеток клубочкового слоя коры надпочечников различных млекопитающих было выявлено, что торасемид подавляет



секрецию альдостерона этими клетками [22].

Из показателей ЭХОКГ (табл. 5) установлено достоверное уменьшение размера левого предсердия и фракции выброса на фоне Тригрима при отсутствии изменений на фоне фуросемида. Подобный эффект торасемида на ремоделирование миокарда и сократительную функцию ЛЖ также связывают в литературе с наличием у торасемида свойств антагониста альдостерона. Избыточная продукция альдостерона всегда обуславливает значительное увеличение темпа ремоделирования органов-мишеней, прежде всего сердца и сосудов, и связанное с этим нарастание риска сердечно-сосудистых осложнений [23]. Важную патофизиологическую роль альдостерона в прогрессировании ХСН показывают и данные многоцентровых исследований RALES и EPHESUS, отражающие улучшение, долгосрочную выживаемость больных с ХСН под влиянием терапии антагонистами альдостерона [24; 25]. Показано, что торасемид замедляет темпы миокардиального фиброза, устраняя эффекты альдостерона и не вызывая дополнительных нарушений электролитного гомеостаза. Так, при исследовании биоптатов ткани миокарда больных с ХСН II-IV ФК по NYHA, принимавших торасемид, было обнаружено достоверное уменьшение маркеров фиброза – проколлагена и коллагена I типа в отличие от пациентов, получавших фуросемид [26]. В дальнейшем было также установлено, что торасемид угнетает карбокситерминальную протеиназу проколлагена I типа, имеющую отношение к накоплению коллагена I типа во внеклеточном пространстве миокарда и активируемую избыточным альдостероном [27]. В эксперименте было доказано, что торасемид в отличие от

фуросемида тормозит развитие СН, уменьшая площадь миокардиального фиброза, экспрессию профиброгенного моноцитарного протеина, коллагена III типа и альдостеронсинтазы в миокарде крыс [28]. Миокардиальный фиброз в настоящее время рассматривают в качестве основного субстрата ХСН у пациентов со сниженной СКФ, в основе которого лежит выраженная активация компонентов РААС, в том числе гиперпродукция альдостерона и увеличение экспрессии альдостероновых рецепторов в почках, стенках сосудов, миокарде [29]. С целью подтверждения способности торасемида в отличие от фуросемида у пациентов с ХСН угнетать синтез и накопление коллагена I типа в миокарде и снижать сывороточную концентрацию биохимического маркера миокардиального фиброза, С-терминального пропептида коллагена I типа инициировано многоцентровое контролируемое исследование TORAFIC, первичной конечной точкой которого предполагается соответствующее различие в уровнях вышеуказанного маркера миокардиофиброза [30]. Результаты нескольких экспериментальных исследований указывают также на способность торасемида блокировать такие патогенные эффекты ангиотензина II (кроме гиперпродукции альдостерона), как вазоконстрикция, индукция апоптоза кардиомиоцитов, и, возможно, непосредственно влиять на ангиотензиновые рецепторы [31–33].

При оценке результатов переносимости и эффективности терапии по группам выявлено значимое преобладание лиц с высокой переносимостью, меньшая частота пациентов с низкой переносимостью терапии на фоне Тригрима, а также преобладание больных ХСН, отметивших хорошую эффективность терапии (табл. 6).

В других клинических исследованиях была отмечена редкая частота нежелательных реакций на – головокружение у 2,1%, головную боль у 1,7%, слабость у 1,7%, тошноту у 1,5% и судороги в мышцах у 1,4% пациентов [34]. В двойных слепых контролируемых исследованиях у больных АГ частота нежелательных явлений при 4-недельном применении плацебо (n=490), торасемида (n=517) и гидрохлортиазида/калийсберегающих диуретиков (n=198) составила 9,1, 10,7 и 24,8% соответственно [34]. Среди больных с ХСН, получавших торасемид (n=584) или фуросемид (n=148), нежелательные явления были зарегистрированы у 9,2 и 14,6% соответственно [34].

### Выводы

У пациентов с хронической сердечной недостаточностью II-III функционального класса по NYHA на фоне приема петлевого диуретика торасемида (Триграм, компания Santo, Member of Polpharma Group) в сравнении с фуросемидом, отмечаются следующие значимые различия клинических показателей:

- преобладающее снижение выраженности отеочного синдрома;
- снижение клинических проявлений ХСН по шкале ШОКС;
- лучшие показатели качества жизни по Миннесотскому опроснику;
- меньшее снижение уровня калия в крови;
- достоверное уменьшение темпа дезадаптивного ремоделирования миокарда.

В целом по результатам опроса пациентов и врачей определена лучшая переносимость и эффективность терапии Триграмом в сравнении с фуросемидом у больных ХСН.

*Список литературы находится в редакции*

# Результаты исследований Американской коллегии кардиологов (АСС)

С 24 по 27 марта 2012 г. в Чикаго (США) прошел очередной (61-й) конгресс Американской коллегии кардиологов (American College of Cardiology), в ходе которого были представлены данные некоторых новых исследований.



FOCUS-CCTRN (Effect of Transendocardial Delivery of Autologous Bone Marrow Mononuclear Cells on Functional Capacity, Left Ventricular Function, and Perfusion in Chronic Heart Failure) – рандомизированное двойное слепое плацебо-контролируемое исследование II фазы, в котором изучались влияние стволовых клеток на функцию левого желудочка (ЛЖ) и состояние перфузии миокарда у пациентов с симптомами сердечной недостаточности (II–III функциональный класс (ФК) по NYHA или II–IV ФК по классификации Канадского кардиоваскулярного общества) и функциональные возможности пациентов. В ходе протокола было скринировано 157 пациентов, 92 из которых (82 – мужчины) были включены в исследование. Критериями включения являлись также фракция выброса ЛЖ  $\leq 45\%$ , наличие дефекта перфузии по данным однофотонной эмиссионной компьютерной томографии (ОФЭКТ) и наличие ишемической болезни сердца без возможности реваскуляризации. Пациенты получали максимальную медикаментозную терапию. Исследование было спонсировано Обществом по изучению применения стволовых клеток у пациентов с сердечно-сосудистыми заболева-

ниями (Cardiovascular Cell Therapy Research Network (CCTRN)).

Пациенты были рандомизированы в две группы. Пациентам группы основного лечения (61) было проведено трансэндокардиальное введение 100 млн собственных стволовых клеток, пациентам группы плацебо (31) вводили плацебо. Основные исходы оценивали через 6 мес. после проведенной терапии.

Не было выявлено значимых различий в динамике таких показателей, как индекс конечного систолического объема ЛЖ ( $-0,9$  мл/м<sup>2</sup> (95% доверительный интервал (ДИ)  $-6,1-4,3$ );  $p=0,73$ ; оценивался по данным эхокардиографии), максимальное потребление кислорода (1,0 (95% ДИ  $-0,42-2,34$ );  $p=0,17$ ) и наличие обратимых дефектов перфузии ( $-1,2$  (95% ДИ  $-12,50-10,12$ );  $p=0,84$ ; оценивались по данным ОФЭКТ). Не установлены также достоверные различия ни по одной из вторичных точек, таких как размер общего, фиксированного (необратимого) и персистирующего дефекта миокарда, региональные нарушения движения стенок и клиническая симптоматика.

Таким образом, было констатировано, что трансэндокардиальное введение собственных стволовых

клеток у пациентов с симптоматической хронической сердечной недостаточностью со сниженной фракцией выброса не приводит к улучшению перфузии и положительным клиническим сдвигам (<http://www.cardiologytoday.com/view.aspx?rid=95931>).

В исследовании TRA-2P TIMI 50 (Thrombin Receptor Antagonist in Secondary Prevention of Atherothrombotic Ischemic Events) изучали применение нового антиагреганта ворапаксара (vorapaxar) для вторичной профилактики атеротромботических ишемических событий. Согласно представленным данным, добавление ингибитора рецепторов тромбина ворапаксара к стандартной антитромботической терапии значительно снижает риск сердечно-сосудистых событий, в том числе смертельных, у пациентов со стабильным атеросклерозом.

Препарат ворапаксар является ингибитором активируемого протеазами рецептора PAR1, влияющего на вызываемую тромбином активацию тромбоцитов. Активное изучение этой относительно новой группы антиагрегантов (антагонисты рецепторов, активируемых протеазами) патогенетически обосновано. Действие тромбина на тромбоцит частично опосре-



довано через два сцепленных с G-протеином рецептора, активируемых протеазами, – PAR1 и PAR4. PAR1 – рецептор, играющий ключевую роль в действии тромбина на тромбоцит.

В крупном исследовании 26 449 пациентов с наличием в анамнезе перенесенного инфаркта, инсульта или периферического сосудистого заболевания были рандомизированы на группы приема ворапаксара (2,5 мг/сут перорально не менее года) и плацебо. Все пациенты получали исследуемый препарат/плацебо в добавление к терапии, предусмотренной стандартами профилактики кардиальных ишемических событий и инсульта (аспирин, клопидогрель и т.д.).

Через 3 года наблюдения кардиоваскулярный риск смерти, инфаркта миокарда (ИМ) и инсульта был достоверно ниже в группе пациентов, получавших ворапаксар (9,3%), чем в группе плацебо (10,5%;  $p < 0,001$ ). Сердечно-сосудистая смерть, ИМ, инсульт или ишемический приступ, повлекший за собой госпитализацию, были зарегистрированы в 11,2% случаев в группе ворапаксара и в 12,4% случаев в группе плацебо ( $p = 0,001$ ). Наибольшее снижение количества сердечно-сосудистых событий на фоне приема исследуемого препарата (20%) было выявлено в подгруппе пациентов, ранее перенесших ИМ ( $p < 0,001$ ).



В то же время прием ворапаксара был ассоциирован с увеличением риска умеренных и тяжелых (по шкале GUSTO) кровотечений (4,2% в группе ворапаксара против 2,5% в группе плацебо), в том числе внутричерепных кровоизлияний (1,0 против 0,5% соответственно,  $p = 0,001$ ). При этом частота кровотечений была ниже в подгруппе пациентов без инсульта в анамнезе (0,6% у пациентов, получавших ворапаксар, и 0,4% в группе плацебо,  $p=0,049$ ).

Таким образом, было продемонстрировано, что добавление ворапаксара к стандартной антиагрегантной терапии значительно снижает риск кардиоваскулярной смерти и событий у пациентов со стабильным атеросклерозом. Это позволило говорить о рождении

(с точки зрения доказательной медицины) нового эффективного класса антитромботических препаратов для вторичной сердечно-сосудистой профилактики у пациентов, перенесших ИМ. Однако указывается на очевидную нерациональность использования этого препарата у больных с инсультом в анамнезе из-за высокого риска кровотечений.

В другом исследовании с ворапаксаром – TRACER (Thrombin Receptor Antagonist for Clinical Event Reduction in Acute Coronary Syndrome), законченном в 2011 г., также было зафиксировано достоверное увеличение количества кровотечений у пациентов с острым коронарным синдромом. Учитывая это, предполагается, что для внедрения препарата в практическое здравоохранение требуется дополнительное исследование его безопасности и определение четких показаний и противопоказаний к его назначению (<http://www.cardiologytoday.com/view.aspx?rid=95927>).

Терапия, направленная на снижение уровня холестерина ЛПНП у пациентов с низким риском: данные мета-анализа

Несмотря на то что статины доказали свою эффективность при использовании у пациентов с высоким риском сердечно-сосудистых событий, в настоящий момент клинические рекомендации не предполагают их использова-





ние у пациентов с низким риском. Тем не менее результаты нового мета-анализа, опубликованного в The Lancet, предлагают пересмотр этих позиций.

В мета-анализе, в котором были проанализированы данные 27 исследований и 174 149 пациентов, показано, что снижение уровня холестерина липопротеидов низкой плотности (ЛПНП) на фоне приема статинов приводит к уменьшению числа сердечно-сосудистых событий, в значительной степени независимо от возраста, пола, исходного уровня холестерина ЛПНП, а также снижает сердечно-сосудистую смертность и смертность от других причин. Особого внимания заслуживает то, что снижение числа основных событий было по крайней мере таким же в двух категориях низкого риска, как и в категории высокого риска. К примеру, у тех, чей пятилетний риск развития основных сердечно-сосудистых событий ниже 10%, снижение уровня холестерина ЛПНП на 1 ммоль/л приводило к абсолютному снижению числа основных сосудистых событий примерно в соотношении 11 : 1000 в течение пяти лет.

По словам авторов исследования, польза от снижения уровня холестерина ЛПНП превосходит любые другие риски. По существу, авторы полагают, что современные рекомендации должны быть пересмотрены.

Умеренное употребление кофе ассоциируется с более низким риском развития инсульта: результаты мета-анализа проспективных исследований

В Лондоне на очередном конгрессе Европейского общества по гипертензии был представлен мета-анализ последних исследований, в которых изучалось соотношение употребления кофе и риска развития сердечно-сосудистых событий в общей популяции.

Представляя результаты исследования, Dr Lan-franco



D'Elia из Университета Неаполя (Federico II University of Naples) выделил два основных момента по результатам работы. Первый состоит в том, что употребление кофе не связано с повышенным риском развития инсульта. А второй, – это то, что умеренное употребление кофе (1–3 чашки в день) ассоциируется со снижением риска инсульта в общей популяции жителей различных стран, включая несколько стран Европы, Японию и США.

D'Elia подчеркнул, что результаты относятся именно к общей популяции. Для лиц с сердечно-сосудистыми заболеваниями имеющиеся сведения противоречивы. Однако, по мнению автора, одна чашка кофе в день будет не опасна и для людей с заболеваниями сердца. Защитный эффект кофе в общей популяции был независим от внешних факторов, которые могли бы повлиять на результат (confounders).

D'Elia с соавторами провели мета-анализ всех доступных проспективных исследований с 1966 по 2011 г., в которых имелись данные о количестве употребляемого кофе, и была возможность оценить риск развития инсульта в общей популяции. Надо отметить, что большинство вошедших в анализ исследований было проведено в конце 2000-х, включая

две недавно завершившиеся работы в Швеции и Голландии.

В качестве разграничительных использовали три градации количества употребленного кофе: умеренное (от 1 до 3 чашек в день), высокое (от 3 до 6 чашек) и очень высокое (6 и более чашек в день). Группа сравнения – 0–1 чашка в день.

Умеренное употребление кофе (от 1 до 3 чашек) ассоциировалось с более низким риском развития инсульта в общей популяции. D'Elia сообщил, что в отличие от группы умеренного потребления кофе в категории лиц, принимавших большие и очень большие количества кофе, отмечалась существенная гетерогенность между исследованиями.

Статистический анализ не выявил определенных причин гетерогенности (таких как длительность наблюдения, год публикации, пол, страна и т.д.), которые могли повлиять на связь количества употребляемого кофе и инсульта. Однако автор отметил, что нельзя исключить потенциальные ограничения анализа из-за невозможности стандартизации методов приготовления кофе или его различных сортов.

L. D'Elia, G. Cairella, F. Garbagnati, L. Scalfi, P. Strazzullo //J. Hypertension. 2012;

# Республиканское исследование «Спектр» – престанс улучшает и упрощает тактику лечения больных артериальной гипертонией



Научный координатор исследования «СПЕКТР»: д.м.н. **Джунусбекова Г.А.**  
НИИ кардиологии и внутренних болезней МЗ РК, г. Алматы

## Участники исследования СПЕКТР:

г. Алматы: Винокурова Н.В., Жаштаева Т.С., Дауылбаева А.К., Масимова З.О., Кумарова М.А., Кагазбаева М.Т., Алпысбаева М.А., Мухамеджанова М.Г., Балтабекова Л.К., Бекова Д.А., Сиснева Т.А., Слепнева Н. В., Жартыбаева А.О., Мустафаева Д.У., Плеханова А.В., Сегизбаева Б.Ш., Испанди углы М.И., Абдуллаева О.Т., Мухаметова Г.З., Туреханова Ж.Т., Бужабаева В.Ж., Сайжанова М.А., Садыкова Б.К., Омиртаева Ж.Т., Жарылкасымова М.А., Парфентьева О.Ю., Туева О.А., Шарипова М.Ш., Мусаева Р.А., Рахимова А.С., Мустафаева Ф.К., Каскарбаева М.С., Усембекова А.К., Есымбаев Т.Р., Айханкызы Л., Сатанов Н.А., Нургалиева Л.Б., Кайбуллаева М.Т., Астамова Т.М., Бейсенбаева Р.К., Джумабаева А.И., Егорова Е.В., Бисенова С.К.

г. Павлодар: Батеева Г.Б., Евграшина О.В., Куанышбаева З.Т., Точилина Т.П., Булыгина Г.Н., Хухарева Л.С., Антикеева Ш.К., Полякова Т.Н.

г. Костанай: Фейст Л.Ж., Путиева И.И., Воронкова С.А.

г. Шымкент: Исламова Л.М., Нарбекова Г.Б., Алимбаева Ж.Б., Кожамбекова М.Б., Тазабекова А.Т., Мусабекова М.А., Исакова Э.У., Хабибуллаева Д.Т., Амирова Ж.К., Муратова Г.С., Догадкина Г.В., Кенжебаева А.Н., Жолдасбекова Л.А., Оспанова А.А.

г. Караганда: Альжанова А.Б., Адамбаева Г.К., Каракулова А.К.

г. Астана: Бейсенбаева Ж. С., Сманова Р.А., Амербекова Д.А., Сункарбекова Ж.Е., Сыздыкова Ж.Т., Кудайберды А.С., Алданова А.М., Балкыбек Ж.А.

г. Актобе: Ералиева А.Ж., Кудрявцева А.П., Борашева Ж.Н., Раева Ж.Ж., Гусева И.В., Ильина И.В.

г. Уральск: Смирнова Н.С., Холод З.А., Рахатов У.Т., Утикеева Т.А., Тулегенова В.Е., Галлимулина В.И., Синельникова О.В.

г. Усть-Каменогорск: Копотилова Б.Д., Хисамбинова А.К., Шужебаева Р.Т., Мусабекова С. Б., Мантаева Г.С.

Артериальная гипертония (АГ), являясь крупнейшей в мире неинфекционной пандемией, представляет собой одну из серьезнейших проблем современного здравоохранения [1]. Прогрессирование данного заболевания значительно увеличивает риск развития таких тяжелых осложнений, как инфаркт миокарда, мозговой инсульт, сердечная и почечная недостаточности, а высокие показатели смертности определяют значимость проблемы для общества [2].

Как и во многих других государствах, более 40% взрослого населения Республики Казахстан страдают АГ [3], однако лечение и особенно адекватный контроль артериального давления (АД) остаются явно недостаточными. При

этом результаты многочисленных исследований продемонстрировали строгие доказательства практической важности снижения АД, которое транслируется в уменьшении риска развития инфаркта миокарда на 20-25%, сердечной недостаточности на 50% и инсульта на 35-40% [4-5].

Несовершенства ведения больных АГ обычно связаны с недостаточной эффективностью выбранных для лечения препарата или дозы, отсутствия синергизма действия при использовании комбинации препаратов или проблем с комплаентностью к лечению [4]. Назначение фиксированных комбинаций препаратов позволяет решить все эти проблемы, поэтому их применение рекомендуется ав-

торитетными экспертами в плане оптимизации лечения больных АГ [4; 6].

Особый интерес представляет комбинация ингибитора ангиотензин-превращающего фермента (ИАПФ) периндоприла и блокатора кальциевых каналов (БКК) амлодипина, поскольку именно она на настоящий момент имеет наиболее убедительную доказательную базу, как в отношении гемодинамических эффектов, так и в отношении влияния на частоту сердечно-сосудистых осложнений. Эти препараты широко используются врачами в монотерапии на протяжении длительного времени. Они также часто применяются в клинической практике в свободной комбинации при лечении больных АГ и ишеми-



ческой болезнью сердца (ИБС), особенно после завершения двух крупных международных исследований - ASCOT и EUROPA [5; 6].

Недавно в арсенале врачей Казахстана появился препарат Престанс, представляющий собой фиксированную комбинацию периндоприла аргинина и амлодипина бесилата в широком диапазоне доз: 5/5, 10/5, 5/10 и 10/10 мг.

В этой связи инициировано Республиканское исследование «СПЕКТР», целью которого явилась оценка антигипертензивной эффективности Престанса в различных дозах у больных артериальной гипертонией в условиях реальной клинической практики.

### Материал и методы

Исследование «СПЕКТР» (престанс – улучшает и упрощает тактику лечения артериальной гипертонии) было проведено по инициативе научного координатора проекта д.м.н. Г.А. Джунусбековой при спонсорской поддержке фармацевтической компании Servier в период с ноября 2011 г. по январь 2012 г.

В исследование были включены 1211 больных (416 мужчин, 795 женщин) с АГ I-III степени, находящихся на амбулаторном наблюдении и проживающих в различных регионах Казахстана. В исследовании приняли участие 98 врачей-терапевтов и кардиологов ПМСП.

Критериями включения в исследование «СПЕКТР» явились: согласие пациента на участие в исследовании; возраст старше 18 лет; наличие эссенциальной формы АГ I-III степени, в том числе 1) пациенты с ранее не леченной АГ II-III степени (АД > 160/100 мм рт.ст.); 2) пациенты, принимающие монотерапию ингибиторами АПФ (кроме престариума), блокаторами рецепторов ангиотензина II (БРА) и БКК, но не достигшие целевых уровней АД (АД > 140/90 мм рт.ст.); 3) пациенты с неконтролируемой АГ (АД > 140/90 мм рт.ст.) комбинацией 2-х препаратов (исключая престариум), которые могут быть безопасно переведены на комбинацию ИАПФ+БКК.

Критериями исключения из исследования являлись: возраст млад-

ше 18 лет; вторичные формы АГ; сосудисто-мозговые события в анамнезе в течение последних 6 месяцев; инфаркт миокарда в анамнезе в течение последних 6 месяцев; клапанные пороки сердца; неконтролируемая аритмия; беременность и кормление грудью; хроническая обструктивная болезнь легких в стадии обострения; противопоказания использования ИАПФ или БКК или их непереносимость (включая аллергические реакции в анамнезе на препараты этих групп); сахарный диабет (СД) I типа, СД II типа в стадии декомпенсации; хроническая болезнь почек III-IV стадии (скорость клубочковой фильтрации < 60 мл/мин); известный стеноз почечной артерии; гипертиреоз; онкологические заболевания; психические заболевания; алкогольная и наркотическая зависимость; печеночная недостаточность (повышение АЛТ, АСТ более чем в 3 раза); сердечная недостаточность III-IV ФК по NYHA.

В исследование включали пациентов, соответствующих перечисленным критериям, у которых врач-кардиолог или терапевт в рамках повседневной клинической практики решал изменить лечение с отменой предшествующей неэффективной антигипертензивной терапии, за исключением  $\beta$ -адреноблокаторов, с назначением Престанса в соответствии с инструкцией по применению препарата в дозе, необходимой больному в зависимости от тяжести АГ и количества принимаемых препаратов.

Рекомендовалось придерживаться следующего алгоритма назначения Престанса: пациент не принимает антигипертензивные препараты – старт терапии с Престанса 5/5 мг; пациент принимает неэффективную монотерапию – перевод на Престанс 5/5 мг; пациент принимает другие неэффективные комбинации – перевод на Престанс 10/5 или 5/10 мг или 10/10 мг по решению врача.

Согласно дизайну исследования на всех включенных в исследование пациентов при 1 визите заполнялась индивидуальная карта исследования, включавшая в себя ФИО, пол, возраст, рост, массу тела, вид антигипертензивной терапии, наличие

в анамнезе мозгового инсульта или транзиторной ишемической атаки, наличие перенесенного инфаркта миокарда в анамнезе, уровень систолического (САД) и диастолического (ДАД) артериального давления, рекомендуемая доза Престанса, вид дополнительной антигипертензивной терапии, переносимость терапии.

На 2 и 3 визитах (через месяц терапии) указывался уровень САД и ДАД, дальнейшая рекомендуемая доза Престанса, вид дополнительной антигипертензивной терапии, переносимость терапии.

На 4 заключительном визите (спустя 3 месяца от начала исследования) вновь определялся уровень САД и ДАД, указывалась дальнейшая рекомендуемая доза Престанса, вид дополнительной антигипертензивной терапии, переносимость терапии.

В случае отсутствия достижения целевого АД, начиная со второго визита, по решению лечащего врача проводилась следующая коррекция антигипертензивной терапии в соответствии с инструкцией по применению: если пациент получал престанс 5/5 мг – перевод на престанс 10/5 мг; если престанс 10/5 или 5/10 мг – перевод на престанс 10/10 мг; в случае достижения максимальной дозировки престанса (10/10 мг) и сохранения необходимого усиления антигипертензивной терапии рекомендовали дополнительно индапамид ретард 1,5 мг/сут или другой антигипертензивный препарат в зависимости от клинической ситуации.

Основными критериями эффективности были: динамика САД в мм рт.ст.; динамика ДАД в мм рт.ст.; достижение целевых уровней АД.

Статистическая обработка полученных результатов производилась с использованием компьютерной программы «Statistica 6.0» («Statsoft», США). Рассчитывали среднее значение (M) и стандартное отклонение (SD). Проверку выборок на соответствие нормальному распределению проводили методом трех сигм (s-SD) [7]. При проверке гипотезы о равенстве средних в двух независимых выборках использовали непарный критерий Стьюдента (в случае нормального закона распределения) и



критерий Mann-Whitney (в случае закона распределения отличного от нормального). При сравнении показателей в двух зависимых выборках использовали параметрический парный критерий Стьюдента и непараметрический критерий Уилкоксона. Дискретные величины сравнивали по критерию  $\chi^2$  Pearson, коррекцию Yates применяли для таблиц сопряженности с 1-й степенью свободы (2x2). При сравнении набора частот в случае общего количества наблюдений менее 50 и количества наблюдений каждого варианта значения менее 7 использовали точный критерий Фишера. Данные представлены в виде  $M \pm \sigma$ . Достоверными считали различия при  $p < 0,05$ .

### Результаты исследования

Всего в исследовании «СПЕКТР» приняли участие 98 терапевтов и кардиологов, включивших 1211 больных АГ, из них 795 (65,6%) – женщин, 416 (34,4%) – мужчин. Результаты заключительного 4-го визита получены у 1188 (98,1%) больных.

Клиническая характеристика включенных в исследование «СПЕКТР» больных АГ представлена в таблице 1.

Средний возраст 1211 больных составил  $58,5 \pm 10,6$  года (от 25 до 86 лет), из них младше 40 лет – 44 чел. (3,63%), от 40 (включительно) до 50 лет – 180 чел. (14,8%), от 50 до 60 лет – 437 чел. (36%), от 60 до 70 лет – 339 чел. (27,9%), от 70 до 80 лет – 180 чел. (14,9%), старше 80

лет – 31 чел. (2,5%). Следовательно, большинство больных АГ, включенных в исследование, имели возраст старше 50 лет (81,3%) (рис. 1), который является типичным для пациентов с указанной патологией. Кроме того, учитывая, что вероятность развития инсульта и других сердечно-сосудистых осложнений у больных АГ увеличивается с возрастом, то значительную их часть будут составлять пациенты высокого и очень высокого риска, требующие согласно Европейским рекомендациям по АГ 2007 г. [8], старт с комбинированной антигипертензивной терапии. Назначение указанным пациентам с АГ в качестве фиксированного комбинированного антигипертензивного препарата

Таблица 1. Клиническая характеристика включенных в исследование «СПЕКТР» больных АГ

Показатель		Значение (n=1211)	
Мужчины (n, %)		416 (34,4%)	
Возраст (годы)		58,5±10,6	
Масса тела (кг)		80,1±13,85	
Индекс массы тела (кг/м²)		29,0±5,11	
САД (мм рт.ст.)		170,4±17,72	
ДАД (мм рт.ст.)		97,12±11,77	
Исходная антигипертензивная терапия	ИАПФ (n, %)		380 (31,3%)
	Диуретики (n, %)		89 (7,3%)
	β-блокаторы (n, %)		293 (24,2%)
	БКК (n, %)		15 (1,2%)
	Препараты центрального действия (n, %)		6 (0,5%)
	Блокаторы АТ-рецепторов (n, %)		42 (3,4%)
	Фиксированные антигипертенз. комбинации	ИАПФ+Д (n, %)	31 (2,5%)
		ИАПФ+БКК (n, %)	8 (0,6%)
		АРА+Д (n, %)	5 (0,41%)
		АРА+БКК (n, %)	1 (0,08%)
ББ+Д (n, %)		4 (0,4%)	
Липидснижающая терапия (n, %)		183 (15,1%)	
Антиагрегантная терапия (n, %)		188 (15,5%)	
Антикоагулянтная терапия (n, %)		5 (0,41%)	
Гипогликемическая терапия (n, %)		33 (2,7%)	
Нитраты (n, %)		3 (0,24%)	
Триметазидин (n, %)		5 (0,41%)	
Ивабрадин (n, %)		2 (0,16%)	
Мозговой инсульт или ТИА в анамнезе (n, %)		31 (2,55%)	
Инфаркт миокарда в анамнезе (n, %)		76 (6,27%)	
Сопутствующий сахарный диабет II типа (n, %)		149 (12,3%)	

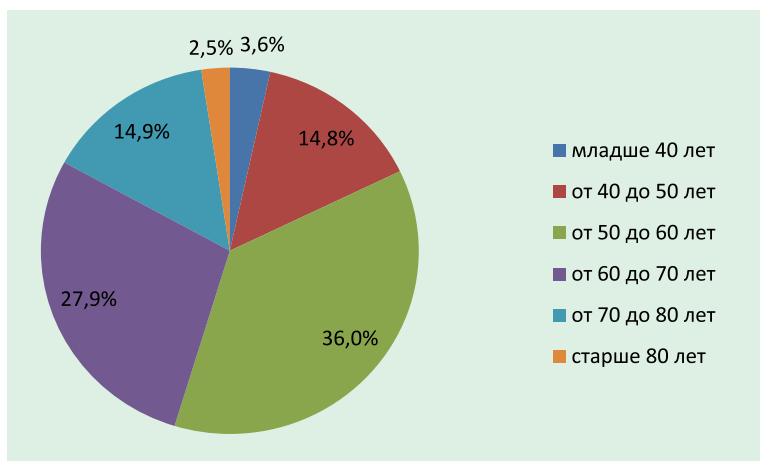
Престанса в составе периндоприла аргинина и амлодипина бесилата представляется наиболее оптимальной тактикой лечения, учитывая наиболее убедительную доказательную базу как в отношении гемодинамических эффектов, так и в отношении влияния на частоту сердечно-сосудистых осложнений. По сравнению с комбинацией бета-адреноблокатор/диуретик, применение периндоприла в сочетании с амлодипином у таких пациентов высокого риска в исследовании ASCOT привело к снижению риска смерти от сердечно-сосудистых причин на 24%, риска инсульта – на 23%, смерти от всех причин – на 11% [9]. В исследовании ACCOMPLISH в аналогичной группе больных сочетание ингибитора АПФ и антагониста кальция продемонстрировало преимущество перед хорошо изученной эффективной комбинированной терапией ингибитором АПФ и диуретиком [10]. Результаты исследования VALUE подтвердили сложившееся в реальной клинической практике представление о более быстром развитии гипотензивного эффекта при назначении пациентам с АГ дигидропиридинового антагониста кальция амлодипина по сравнению с препаратами других групп [11]. Как выяснилось в исследовании VALUE, быстрый «ответ» АД в течение первого месяца терапии ассоциируется с ранним снижением риска сердечно-сосудистых осложнений. Таким образом, имеются все основания рассчитывать на выраженное гипотензивное и органопротективное действие Престанса у пациентов с высоким риском сердечно-сосудистых осложнений, в том числе включенных в исследование «СПЕКТР».

Также типичными для больных АГ оказались и антропометрические показатели (табл. 1). Средняя масса тела больных составила  $80,1 \pm 13,85$  кг, а индекс массы тела –  $29,0 \pm 5,11$  кг/м<sup>2</sup>, что превышает нормативные показатели.

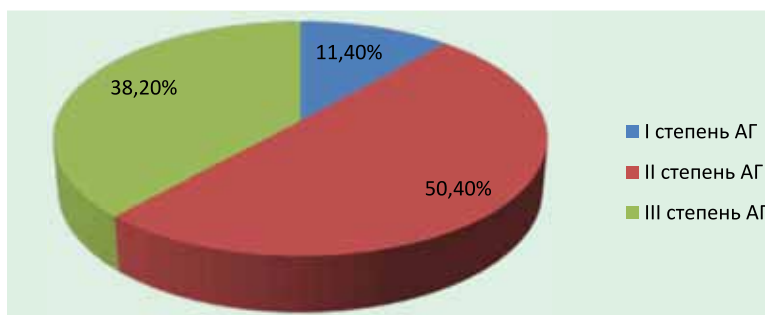
При первом обследовании АД в среднем по группе было равным  $170,4 \pm 17,72/97,12 \pm 11,77$  мм рт.ст., среди них больных с I степенью АГ – 138 чел. (11,4%), II степенью – 610 чел. (50,4%), III степенью – 463 чел. (38,2%) (рис. 2).

На момент включения в исследование регулярно не получали антигипертензивные препараты достаточно большое число пациентов – 320 больных АГ (26,4%).

Исходная частота применения антигипертензивных препаратов различных



**Рисунок 1.** Возрастной состав больных АГ, включенных в исследование «СПЕКТР»



**Рисунок 2.** Частота различных степеней повышения АД у больных АГ, включенных в исследование «СПЕКТР»

групп, включая фиксированные антигипертензивные комбинации, а также другие лекарственные средства представлена в таблице 1.

После перевода больных на Престанс отмечено значимое снижение, как САД, так и ДАД, начиная уже со второго визита (табл. 2 и рис. 3). В целом, целевой уровень САД достигнут на фоне терапии Престансом к третьему визиту (через 2 месяца лечения), а целевой уровень ДАД ко второму визиту (через месяц терапии).

**Достижение целевого уровня САД ниже 140 мм рт.ст. составило 78,1%, целевого уровня ДАД ниже 90 мм рт.ст. – 82,1%, в целом по всем больным АГ целевого уровня САД/ ДАД ниже 140/90 мм рт.ст. – 73,3%, у пациентов с исходным уровнем САД выше 180 мм рт.ст. – 53,3%.**

Динамика частоты достиже-

ния целевого уровня АД менее 140/90 мм рт.ст. отражена на рисунке 4.

Динамика дополнительной антигипертензивной терапии больных АГ в ходе исследования «СПЕКТР» представлена в таблице 3. К 4 визиту дополнительную антигипертензивную терапию получали лишь 15%, большинство из них в качестве третьего антигипертензивного препарата, помимо престариума и амлодипина, получали бета-блокатор (7,6%) и диуретик (6,9%).

Переносимость терапии Престансом в ходе исследования «СПЕКТР» оказалась очень хорошей, лишь у 9 пациентов (0,74%) отмечены нежелательные явления (табл. 4). Ни в одном случае побочные действия не потребовали отмены препарата. Меньшее количество больных (n=1188 чел.) на 4 визите

# ОРИГИНАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

Таблица 2. Динамика уровней САД и ДАД в ходе 2, 3 и 4 визитов на фоне терапии Престансом у больных АГ

Средние уровни АД	1 визит (n=1211)	2 визит (n=1211)	3 визит (n=1211)	4 визит (n=1188)
САД (мм рт.ст)	170,4±17,72	143,8±15,47*	133,6±12,73**	128,3±12,39***
Разница в уровне САД в сравнении с 1 визитом	-	Δ	Δ	Δ
ДАД (мм рт.ст)	97,12±11,77	86,8±22,54*	82,8±6,69**	80,7±6,29***
Разница в уровне ДАД в сравнении с 1 визитом	-	Δ	Δ	Δ

Примечание: \* – различие между 1 и 2 визитами; \*\* – различие между 1 и 3 визитами; \*\*\* – различие между 1 и 4 визитами.

обусловлено неявкой на осмотр 23 больных по разным причинам, не связанным с действием исследуемого препарата.

## Обсуждение

Основной проблемой лечения АГ является стойкое достижение целевого уровня АД. Решение этой проблемы связано не только с поиском оптимального для данного больного антигипертензивного препарата, а скорее всего с назначением оптимальной комбинации препаратов [4]. В связи с наличием на фармацевтической рынке страны большого выбора различных комбинированных антигипертензивных препаратов основная проблема состоит в выборе наилучшей фиксированной комбинации, эффективность которой подтверждена наибольшим числом доказательств оптимальной терапии пациентов с АГ.

Целью республиканского исследования «СПЕКТР» явилась оценка антигипертензивной эффективности новой фиксированной комбинации в составе периндоприла аргинина и амлодипина бесилата – Престанса – в различных дозах (5/5, 10/5, 5/10 и 10/10 мг) у больных АГ в условиях реальной клинической практики, не получавших регулярную антигипертензивную терапию, либо получавших препараты различных классов, в том числе комбинации, без достижения целевых значений АД.

Всего в ходе исследования 98-ю врачами-кардиологами и терапевтами ПМСП было отобрано достаточно большое число пациентов с АГ – 1211 человек, проживающих в различных областях страны. Средний возраст отобранных в исследование больных составил 58,5±10,6 лет, среди них преобладали женщины (65,6%).

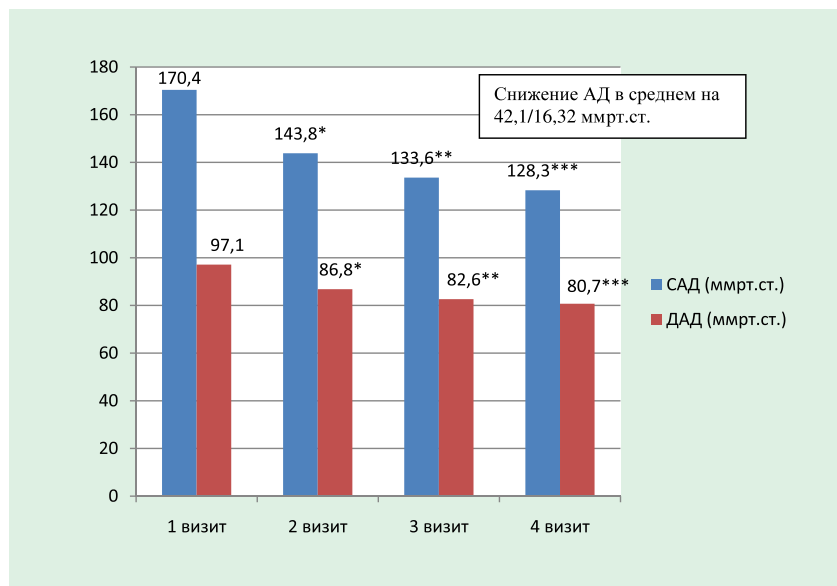


Рисунок 3. Динамика уровней САД/ДАД на фоне 3-х месячной терапии Престансом больным АГ в ходе 2, 3 и 4 визитов

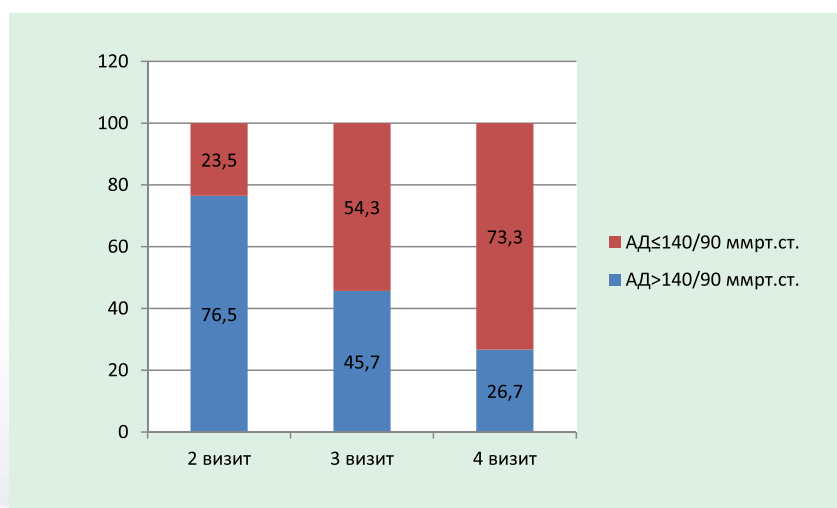


Рисунок 4. Динамика уровней САД/ДАД на фоне 3-х месячной терапии Престансом больным АГ в ходе 2, 3 и 4 визитов

Исходный уровень АД был равен 170,4±17,72/97,12±11,77 мм рт. ст, т.е. большинство пациентов имели II степень АГ. Значительное число пациентов – 320 человек (26,4%) на момент включения в исследование регулярно не получали антигипертензивные препараты.

После назначения больным Престанса в различных дозах было отмечено достоверное снижение уровня АД уже через 2 месяца. При этом, целевой уровень САД достигнут на фоне терапии Престансом к третьему визиту (через 2 месяца лечения), а целевой уровень ДАД



Таблица 3. Динамика дополнительной антигипертензивной терапии больных АГ в ходе исследования «СПЕКТР»

Вид дополнительной антигипертензивной терапии	1 визит (n=1211)	2 визит (n=1211)	3 визит (n=1211)	4 визит (n=1188)
Диуретики (n, %)	89 (7,3%)	105 (8,67)	84 (6,9%)	83 (6,9%)
Б-блокаторы (n, %)	293 (24,2%)	85 (7%)	101 (8,3%)	90 (7,6%)
Препараты центрального действия (n, %)	6 (0,5%)	6 (0,5%)	5 (0,4%)	3 (0,25%)
Блокаторы АТ-рецепторов (n, %)	42 (3,4%)	3 (0,2%)	3 (0,2%)	2 (0,17%)

Таблица 4. Побочные действия Престансом в ходе исследования «СПЕКТР»

Побочные действия препарата	1 визит (n=1211)	2 визит (n=1211)	3 визит (n=1211)	4 визит (n=1188)
Кашель	-	2 (0,16%)	-	1 (0,08%)
Отеки	-	1 (0,08%)	-	-
Сыпь	-	1 (0,08%)	1 (0,08%)	2 (0,16%)
Головокружение	-	1 (0,08%)	-	1 (0,08%)
Учащенное сердцебиение	-	-	2 (0,16)	1 (0,08%)
Першение, сухость во рту	-	-	-	2 (0,16%)
Головные боли	-	-	-	2 (0,16%)

ко второму визиту (через месяц терапии).

Достижение целевого уровня САД ниже 140 мм рт.ст. составило 78,1%, целевого уровня ДАД ниже 90 мм рт.ст. – 82,1%, в целом по всем больным АГ целевого уровня САД/ДАД ниже 140/90 мм рт.ст. – 73,3%. А среди пациентов с III степенью повышения САД (> 180 мм рт.ст.) целевого уровня АД удалось достичь в 53,3%.

Следовательно, результаты республиканского клинического исследования «СПЕКТР» наглядно свидетельствуют о большой перспективности для широкого применения Престанса в лечении больных АГ, особенно у пациентов с недостаточно контролируемой АГ, не достигших на иной терапии требуемого целевого уровня АД, с высоким сердечно-сосудистым риском, либо с ассоциированными состояниями (ИБС, метаболический синдром, сахарный диабет и др.). Составляющие Престанса – периндоприла аргинин как один из наиболее изученных и эффективных препаратов для лечения сердечно-сосудистых заболеваний и амлодипин, имеющий большую доказательную базу профилактического и антиишемического действия, обладают значительным синергичным антигипертензивным и органопротективным эффектами.

### Заключение

1. Большинство пациентов с артериальной гипертензией в РК, находящихся на амбулаторном лечении у участковых терапевтов и кардиологов – это пациенты средних лет (58,5±10,6 года), то есть активного и работоспособного возраста. По данным статистического анализа, на момент включения в проект у большинства пациентов (73,6%) были зарегистрированы высокие цифры АД (более 160/90 мм рт.ст.), несмотря на прием антигипертензивных препаратов. Эти данные свидетельствуют о высоком риске кардиоваскулярных осложнений (ИМ, инсульт) у пациентов с АГ и диктуют необходимость подбора оптимальной терапии как для снижения АД, так и для предотвращения осложнений.

2. Назначение фиксированной комбинации Престанс пациентам, не достигшим контроля АД на предыдущей терапии, обеспечивает снижение АД в среднем на 42/16,3 мм рт.ст. Более того, 78,1% больных достигли целевого уровня АД<140/90 мм рт.ст. уже к 3 месяцу лечения.

3. Весомым компонентом эффективности терапии является переносимость, от которой зависит приверженность пациентов к лечению. Оценка врачами переносимости ле-

чения Престансом оказалась очень хорошей, лишь у 9 пациентов (0,74%) отмечены нежелательные явления (у 1 пациента – кашель, 1 – учащенное сердцебиение, 2 – сыпь, 2 – сухость и першение во рту, 2 – головокружение и у 1 – головные боли). Что несомненно увеличивает приверженность пациентов к терапии.


4. Применение Престанса в широкой клинической практике будет способствовать улучшению контроля артериального давления и снижению риска развития осложнений и частоты госпитализаций, а в конечном итоге снижению сердечно-сосудистой смертности в нашей стране.

5. Наличие 4-х дозировок Престанса: 5/5,10/5, 5/10 и 10/10 позволяет подобрать лечение каждому пациенту индивидуально, в зависимости от цифр АД, наличия сопутствующих заболеваний (ИБС), имеющихся осложнений – что упрощает тактику лечения АГ врачами амбулаторного звена. А простой режим приема, всего 1 таблетка за завтраком в сочетании с отличной переносимостью обеспечит контроль АД на долгие годы.

Список литературы находится в редакции

# АРТЕРИАЛЬНАЯ ГИПЕРТЕНЗИЯ: СТАНДАРТЫ ЛЕЧЕНИЯ



American Heart  
Association   
*Learn and Live*

## Консенсус экспертов Фонда Американского колледжа кардиологии (ACCF) и Американской ассоциации сердца (AHA) в отношении проблемы артериальной гипертензии у пожилых

### Связь старения и сердечно-сосудистых состояний с гипертензией

Принимая во внимание то, что дислипидемия и гипертензия часто встречаются среди пожилых, резонно проводить агрессивную гипоплипидемическую терапию у пожилых пациентов с гипертензией. При сочетании последней с сахарным диабетом риск смерти выше, чем в ситуациях, когда пациент не страдает диабетом. Гипертензия – инсулинорезистентное состояние, так как САД, гликемия натощак и применение тиазидных диуретиков и/или б-блокаторов являются независимыми факторами риска развития сахарного диабета. Альбуминурия является предиктором более высокой смертности у лиц с диабетом. Ожирение ассоциировано с повышением толщины стенки ЛЖ, его объема и массы вне зависимости от АД. Жировая ткань локально продуцирует компоненты ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС),

что приводит к развитию связанной с ожирением гипертензии. Повышенный уровень ангиотензина II (АII) может способствовать инсулинорезистентности. Активация тканевой РААС благоприятствует сосудистому воспалению и фиброзу. Ренин и альдостерон также могут потенцировать атеросклероз и нарушение функций органов. Микроальбуминурию связывают с ИБС, СН и смертностью. Скрининг на предмет наличия альбуминурии рекомендуется всем пожилым пациентам с гипертензией и диабетом, а также лицам с умеренной и среднетяжелой ХПП. Частота подагры у пациентов с гипертензией в три раза превышает аналогичный показатель у лиц, не страдающих гипертензией; тиазидные диуретики повышают уровень мочевой кислоты и таким образом могут провоцировать развитие подагры. Уровень мочевой кислоты является независимым предиктором сердечно-сосудистых событий у пожилых

лиц с гипертензией; в связи с этим резонным представляется мониторинг этого показателя во время терапии диуретиками. Артрит – частая проблема у пожилых, которая имеет связь с гипертензией и нежелательными реакциями, обусловленными препаратами. НПВС связаны с повышением АД, а хроническое воспаление – с повышением жесткости артериальной стенки. Другие препараты, такие как ингибиторы циклооксигеназы 2-го типа и некоторые болезнь-модифицирующие антиревматические препараты (циклоsporин, лефлуномид) могут повышать АД.

### Клиническая оценка и диагноз

Диагноз «гипертензия» должен основываться хотя бы на 3 измерениях АД, которые проводились во время более чем 2 посещений врача. Должно производиться два замера АД при условии, что пациент комфортно сидит хотя бы в течение 5 минут, при этом его спина



поддерживается, ноги касаются пола, руки поддерживаются в горизонтальном положении, а манжетка манометра располагается на уровне сердца. Псевдогипертензия – это ложноповышенное САД, обусловленное выраженным склерозированием артерий, которые не спадаются во время надувания манжетки (то есть являются «несжимаемыми»). И хотя это явление чаще отмечается у пожилых, его реальная распространенность неясна. Выявление псевдогипертензии необходимо для того, чтобы избежать ситуаций слишком интенсивной терапии повышенного АД; в такой ситуации следует думать тогда, когда у пожилого человека отмечается рефрактерная гипертензия, отсутствуют признаки поражения органов и/или отмечаются симптомы чрезмерного лечения. Гипертензия «белых халатов» – частое явление среди пожилых, причем оно особо часто отмечается у долгожителей. Пациентам с сохраняющейся офисной гипертензией и отсутствием повреждений органов для исключения гипертензии «белых халатов» рекомендуется проведение амбулаторного мониторинга АД (АМАД). АМАД рекомендуют в ситуациях, когда диагноз гипертензии или ответ на проводимое лечение неясен при офисном измерении АД, когда имеется подозрение на синкопальные состояния и гипотензивные нарушения, а также для диагностической оценки головокружения. АМАД обладает большей прогностической точностью по сравнению с офисным измерением АД.

#### **Рекомендации в отношении лечения. Общие соображения**

Ввиду ограниченности доказательных данных рекомендаций в отношении лечения пожилых пациентов с гипертензией данные рекомендации основаны на

мнениях экспертов, которые, как мы считаем, представляют собой резонный клинический подход. При диагностической оценке состояния пожилого пациента, который предположительно или точно страдает гипертензией, необходимо корректно определить АД, и если оно повышено, то: 1) определить обратимые и/или потенциально курабельные причины; 2) оценить степень поражения органов-мишеней; 3) оценить другие сердечно-сосудистые факторы риска и сопутствующие состояния, которые влияют на прогноз; 4) определить моменты, которые могли бы негативно влиять на приверженность к лечению. Диагностическая оценка включает сбор анамнеза, физикальный осмотр и лабораторное тестирование. Наиболее важно сфокусироваться на аспектах, связанных с гипертензией, в частности на таких деталях, как длительность, тяжесть и причины развития эпизодов повышения АД, текущее и ранее назначенное лечение, включая данные о побочных эффектах, на оценке поражения органов-мишеней, а также на других сердечно-сосудистых факторах риска и сопутствующих патологических состояниях, как об этом уже упоминалось ранее. Доказательные данные, которые поддерживали бы рутинное проведение большого количества лабораторных тестов, – ограничены. Напротив, рекомендуется более обоснованный, резонный подход к тестированию: 1) анализ мочи с целью выявления возможного повреждения почек, в частности альбуминурии/микроальбуминурии; 2) определение биохимических показателей крови (особенно содержания калия, креатинина) и определение расчетной СКФ; 3) общий холестерин, холестерин липопротеинов низкой и высокой плотности, триглицериды; 4) определение уровня сахара в крови натощак (включая глико-

зилированный гемоглобин А1с в ситуациях, когда имеются подозрения на предмет наличия сахарного диабета); 5) проведение электрокардиографии (ЭКГ). У некоторых пожилых пациентов информативной является 2-мерная эхокардиография, которая позволяет оценить наличие ГЛЖ и дисфункции ЛЖ – состояний, предполагающих назначение дополнительной терапии (ингибиторы АПФ и б-блокаторы).

#### **Измерения АД и целевые показатели**

Для лечения пациентов с гипертензией естественным требованием является наличие надежного, откалиброванного оборудования для измерения АД. Также АД следует измерять у пациента в положении стоя (в течение 1–3 минут) с тем, чтобы выявить постуральную гипо- или гипертензию. В целом рекомендуемым целевым уровнем АД при неосложненной гипертензии является уровень < 140/90 мм рт. ст. Стоит, однако, отметить, что определение этого порогового уровня скорее основывается на мнении экспертов, а не на результатах рандомизированных клинических испытаний. Неясно, должен ли целевой показатель САД у лиц 65–79 лет быть таким же, как и у пациентов старше 80 лет.

#### **Качество жизни и когнитивные функции**

В свете того, что по мере старения ощущение благополучия, когнитивные функции, а также физическая и сексуальная активность снижаются, очень важно уделять особое внимание качеству жизни в ситуациях, когда принимаются решения о предстоящем лечении.

#### **Немедикаментозное лечение**

Изменение образа жизни может быть единственным и



достаточным лечебным вмешательством при мягких формах гипертензии у пожилых. Отказ от курения, снижение массы тела, уменьшение воздействия психических стрессоров, уменьшение злоупотребления солью, алкоголем и повышение физической активности могут также приводить к снижению необходимой дозы антигипертензивного препарата. Снижение массы тела связано со снижением АД у лиц с лишней массой тела, а в сочетании с ограничением поступления натрия приводит к еще большему снижению АД. В целом снижение АД, ассоциированное с уменьшением потребления соли, выражено больше у пожилых людей, чем у молодых. Повышенное потребление калия, либо в виде фруктов и овощей, либо в таблетках, также приводит к снижению АД, особенно это касается лиц, которые потребляют много натрия. Потребление более чем 2 алкогольных напитков в день имеет сильную связь с повышением АД, причем последнее обычно снижается при уменьшении количества потребляемого алкоголя (хотя доказательные данные в отношении этого вопроса у пожилых людей ограничены). Физические упражнения умеренной интенсивности обуславливают снижение АД, аналогичное таковому при более интенсивных тренировках.

### **Влияние на ассоциированные факторы риска и командный подход**

Большинство способов стратификации риска являются общими, или глобальными, как, например, шкала Framingham. С ее помощью можно определять риск развития ИМ, инсульта или сердечно-сосудистой патологии. Такие шкалы классифицируют всех лиц старше 70 или 75 лет как пациентов высокого (то есть риск развития ИБС у которых превышает 10% в ближайшие 10

лет) или очень высокого риска (например тех, которые страдают диабетом или ИБС), которым, следовательно, требуется антигипертензивное лечение. Более того, результаты проведенных исследований в отношении назначения антигипертензивной терапии при наличии множественных факторов риска не отличались у пациентов молодого и пожилого возраста. Лечение таких пациентов обычно наилучшим образом удается при вовлечении в процесс команды специалистов: клинических фармацевтов, медицинских сестер, ассистентов врачей, клинических физиологов и прочих (при необходимости). Технологические усовершенствования, направленные на достижение и поддержание поставленных целей, варьируют от простых печатных сообщений и напоминаний до телемедицины и текстовых сообщений.

### **Медикаментозная терапия**

В целом имеются рекомендации в отношении медикаментозной терапии пожилых пациентов с гипертензией, однако подчеркивается, что она должна проводиться с большей осторожностью ввиду изменения распределения, выведения препарата и изменений гомеостатического регулирования сердечно-сосудистой системы, а также с учетом факторов, связанных с качеством жизни. Тем не менее пациенты в большинстве исследований проблемы гипертензии были младше 80 лет. Если вычлнить данные о некоторых долгожителях, которые принимали участие в ряде исследований, то у пациентов, получавших лечение, заболеваемость инсультом и частота других сердечно-сосудистых событий снизилась, но отмечалась тенденция к большей смертности от любых причин по сравнению с контролем. Таким образом, общая польза терапии у долгожителей остается малопо-

нятной, несмотря на доказательные данные эпидемиологических исследований о том, что гипертензия остается значимым сердечно-сосудистым фактором риска в этой возрастной группе.

Результаты исследования HYVET свидетельствуют о снижении частоты развития неблагоприятных исходов при антигипертензивной терапии у лиц старше 80 лет, что дополняет прежние рекомендации.

### **Инициация медикаментозной терапии**

Терапию инициальным антигипертензивным препаратом начинают с наименьшей дозы и постепенно повышают в зависимости от достигнутого уровня АД до максимально переносимой. Рекомендуются достижение показателя САД < 140 мм рт.ст., если переносится, однако долгожители являются исключением (смотрите ниже раздел о специфических популяциях пациентов). Если после достижения полной дозы (но не обязательно максимальной рекомендованной дозы) ответ неадекватен, то добавляют второй препарат другого класса при условии переносимости инициального препарата. В случае развития побочных эффектов или неадекватного терапевтического ответа препарат следует заменить средством из другого класса. Если инициальный препарат не является диуретиком, то препарат именно этого класса должен использоваться в качестве второго. Если АД выше целевого на более чем 20/10 мм рт.ст., то начинать терапию следует сразу с 2 антигипертензивных препаратов. Однако у пожилых лечение должно быть индивидуальным. Прежде чем добавлять новые антигипертензивные препараты, следует обследовать пациента на предмет возможных причин неадекватного ответа на лечение. В среднем пожилые люди принимают >6 препаратов, и в



связи с этим стоит помнить о полипрагмазии, плохой приверженности к назначенному лечению и возможных лекарственных взаимодействиях.

### **Отдельные классы препаратов. Диуретики**

Для инициальной терапии рекомендуются тиазидные диуретики (гидрохлортиазид (ГХТ), хлорталидон и бендрофлуазид). Они снижают внутрисосудистый объем циркулирующей крови, сопротивляемость периферических сосудов и АД и при этом в целом хорошо переносятся. В нескольких исследованиях было показано снижение частоты нежелательных сердечно-сосудистых, цереброваскулярных и почечных событий у пожилых на фоне диуретиков. Однако при этом могут усугубляться связанные со старением физиологические изменения. Так, у пожилых часто объем циркулирующей крови может быть снижен, а барорефлексы нарушены. Диуретики приводят к потере жидкости и воды и могут вызывать ортостатическую гипотензию. Высокая распространенность ГЛЖ у пожилых людей является фактором риска у них желудочковых аритмий и внезапной смерти. Тиазидные диуретики могут вызывать гипокалиемию, гипомagneмию и гипонатриемию, что способствует развитию аритмий. У пожилых отмечается тенденция к гиперурикемии, нарушению толерантности к глюкозе и дислипидемии – все эти состояния усугубляются на фоне терапии тиазидами. Тем не менее эти препараты снижают частоту сердечно-сосудистых событий у пожилых в той же мере, что и препараты других классов.

Индапамид – нетиазидный сульфонамидный диуретик, который применяют для лечения гипертензии. Этот препарат повышает гликемию, но не мочевую

кислоту и также может вызывать калий-зависимое удлинение интервала QT. Препарат с осторожностью применяют в сочетании с препаратами лития. Фуросемид и его аналоги являются петлевыми диуретиками, которые иногда применяются для лечения гипертензии, осложненной СН или ХПП. Они повышают уровень глюкозы и могут вызывать головную боль, лихорадку, анемию и электролитные нарушения. Для лечения гипертензии также применяют антагонисты минералокортикоидов (спиронолактон и эплеренон) и эпителиальных натрий-транспортных каналов (амилорид и триамтерен) в сочетании с другими препаратами. В отличие от тиазидов и петлевых диуретиков эти препараты вызывают задержку калия и не ассоциированы с нежелательными метаболическими эффектами.

### **Блокаторы b-адренорецепторов**

Для лечения гипертензии применяли b-блокаторы, но доказательные данные в отношении их пользы у пожилых неубедительны. Они могут иметь значение при комбинированной терапии, в особенности при сочетании с диуретиками. b-блокаторы показаны для лечения пожилых пациентов, у которых гипертензия сочетается с ИБС, СН, некоторыми аритмиями, мигренью и сенильным тремором. Более «старые» b-блокаторы ассоциированы с депрессией, сексуальной дисфункцией, дислипидемией и нарушением толерантности к глюкозе. Подобные побочные эффекты значительно менее выражены или вообще отсутствуют при лечении более «новыми» препаратами. Несмотря на то что была показана эффективность a-блокаторов, их применение очень ограничено, так как в исследовании ALLHAT (Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to

Prevent Heart Attack Trial) было показано повышение частоты сердечно-сосудистых событий у лиц, принимавших доксазозин, по сравнению с теми, кто принимал хлорталидон (более чем двукратное повышение частоты СН, а также инсульта примерно на 20%). На основании этих данных a-блокаторы не должны рассматриваться как препараты первой линии терапии гипертензии у пожилых людей.

### **Блокаторы кальциевых каналов**

Антагонисты кальция (АК) оказывают различные эффекты на сердечную мышцу, функцию синусового узла, атриовентрикулярную проводимость, периферические артерии и циркуляцию крови в коронарных артериях. Этот класс включает фенилалкиламины (верапамил), бензодиазепины (дилтиазем) и дигидропиридины (нифедипин, никардипин, нимодипин, амлодипин, фелодипин, исрадипин, нитрендипин). Результаты контролируемых исследований свидетельствуют об эффективности и безопасности АК у пожилых людей с гипертензией. Эти препараты хорошо изучены у пожилых, гипертензивный профиль которых основывается на увеличивающейся жесткости артерий, снижении сосудистой податливости и диастолической дисфункции. Так как эти препараты могут применяться в разных ситуациях, в частности для лечения стенокардии и суправентрикулярных аритмий, АК эффективны у пожилых пациентов с гипертензией, которая сочетается с упомянутыми выше сердечно-сосудистыми состояниями. Большинство побочных эффектов дигидропиридинов связаны с вазодилатацией (например, отеки лодыжек, головная боль, постуральная гипотензия). Постуральная гипотензия связана с повышенным риском

головокружения и последующих падений, что является важным у пожилых пациентов. Следует избегать применения короткодействующих быстро высвобождающихся дигидропиридинов. Верапамил и дилтиазем могут вызывать блокады сердца у пожилых лиц с дефектами проведения. АК первого поколения (нифедипин, верапамил и дилтиазем) не следует применять у пациентов с систолической дисфункцией ЛЖ.

### Ингибиторы АПФ и блокаторы рецепторов ангиотензина II

Ингибиторы АПФ блокируют конверсию ангиотензина I в ангиотензин II как в тканях, так и в плазме, что приводит к снижению периферического сосудистого сопротивления и, следовательно, АД, без рефлекторной стимуляции частоты сокращений сердца и сократимости. Они снижают заболеваемость и смертность у пациентов с СН, снижают систолическую функцию после перенесенного ИМ и замедляют прогрессирование диабетической патологии почек и гипертензивного нефросклероза. Основные побочные эффекты включают гипотензию, хронический сухой кашель и редко ангионевротический отек или сыпь. У пациентов со стенозом почечной артерии может развиваться почечная недостаточность. Также у пациентов, принимающих добавки, содержащие калий, и у лиц с почечной недостаточностью может развиваться гиперкалиемия. Редко может развиваться нейтропения, или агранулоцитоз; в первые месяцы терапии рекомендуют тщательный мониторинг. Блокаторы рецепторов ангиотензина (БРА) селективно блокируют рецепторы AT1-подтипа и в целом аналогичны другим антигипертензивным препаратам в отношении возможностей снижения АД, хорошо переносятся, защищают

почки и снижают летальность и инвалидизацию у пациентов с СН. У пожилых пациентов, страдающих гипертензией и диабетом, БРА считаются препаратами первой линии терапии, а при гипертензии, сочетающейся с СН, – альтернативой ингибиторам АПФ у пациентов, которые не переносят эти препараты.

### Прямые ингибиторы ренина

Алискирен является столь же эффективным, как БРА и ИАПФ, в плане снижения АД, но при этом повышение дозы не связано с повышением частоты побочных эффектов у пожилых пациентов. В сочетании с ГХТ, рамиприлом или амлодипином алискирен приводит к более выраженному снижению АД, чем какой-либо из перечисленных препаратов в отдельности. Доказательных данных в отношении сочетания алискирена с b-блокаторами или ИАПФ в максимальных дозах нет, и имеются лишь ограниченные данные о его применении у темнокожих пациентов. У пациентов старше 75 лет, в частности у лиц с патологией почек, алискирен хорошо переносится. Основным побочным эффектом являются редкие случаи мягкой диареи, что обычно не приводит к прекращению терапии. Нет данных в отношении лечения пациентов с расчетной СКФ менее 30 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup>.

### Неспецифические вазодилататоры

Ввиду их неблагоприятных побочных эффектов гидралазин и миноксидил рассматриваются как препараты четвертой линии терапии гипертензии и применяются только в рамках комбинированной терапии. В виде монотерапии оба препарата вызывают тахикардию, миноксидил – задержку жидкости и предсердные аритмии. Препараты центрального действия (такие как клони-

дин) не являются средствами первой линии у пожилых, поскольку вызывают седацию и/или брадикардию. Внезапное прекращение терапии приводит к повышению АД и частоты сердечных сокращений, что усугубляет ишемию и/или СН. Эти препараты нельзя назначать пациентам с плохой приверженностью; они могут применяться в рамках комбинированной терапии в ситуациях, когда другие препараты уже применялись.

Комбинированная терапия обладает большими возможностями в плане повышения эффективности лечения, избегания побочных эффектов, ощущения уверенности и приверженности к лечению. Очень важно понимать эффекты ИАПФ, БРА и АК в дополнение к их гипотензивному эффекту. Некоторые комбинации этих препаратов могут обеспечить еще более выраженную протекцию сердечно-сосудистой системы. В исследовании ACCOMPLISH (Avoiding Cardiovascular Events in Combination Therapy in Patients Living with Systolic Hypertension) с участием пожилых пациентов группы высокого риска, страдающих гипертензией, было показано, что комбинация ИАПФ+АК длительного действия является более эффективной, чем ИАПФ+ГХТ, в плане снижения смертности и инвалидизации.

Разработан в сотрудничестве с Американской академией неврологии, Американским гериатрическим обществом, Американским обществом превентивной кардиологии, Американским обществом гипертензии, Американским обществом нефрологии, Ассоциацией афроамериканских кардиологов и Европейским обществом гипертензии.

*Печатается в сокращении  
Перевод Константина Кремца*





# Бета-адреноблокаторы: будущее за препаратами с вазодилатирующими свойствами



Лазарев П.А.

Национальный медицинский университет имени А.А. Богомольца, г. Киев

**В последнее время в научных медицинских кругах все чаще звучит дискуссия о том, что же на самом деле лежит в основе развития острого инфаркта миокарда и внезапной коронарной смерти: ишемия миокарда или нестабильность атеромы?**

Многоцентровые исследования последних лет показали, что  $\beta$ -адреноблокаторы и диуретики (по отдельности или в комбинации) в лечении пациентов с артериальной гипертензией (АГ) приводят к увеличению риска возникновения новых случаев сахарного диабета.

Это положение отображено в европейских (2007) Рекомендациях по лечению АГ, в которых указано, что  $\beta$ -блокаторы не следует назначать больным с сопутствующим метаболическим синдромом. Исключение составляют лишь вазодилатирующие препараты – небиволол и карведилол.

Кроме того, как известно, у большинства больных с АГ повышено общее периферическое сосудистое сопротивление сосудов. Поэтому при прочих равных условиях для длительной терапии у большинства больных как с метаболическим синдромом, так и без него является предпочтительным применение препаратов с вазодилатирующими свойствами.

Механизмы сосудорасширяющего действия у  $\beta$ -блокаторов различны:

1) выраженная внутренняя симпатомиметическая активность (ВСА) (пиндолол и целипролол);

2) блокада  $\alpha_1$ -адренорецепторов (карведилол и лабетолол);

3) высвобождение из эндотелиальных клеток оксида азота, обладающего вазодилатирующими свойствами (небиволол);

4) стимуляция  $\beta_3$ -адренорецепторов (небиволол).

Механизм сосудорасширяющего действия вазодилатирующих  $\beta$ -адреноблокаторов имеет

клиническое значение. Принято считать, что вазодилатирующие  $\beta$ -адреноблокаторы с выраженной ВСА не оказывают кардиопротективного действия. Поэтому их применение менее предпочтительно или даже опасно у больных с высоким риском, например у больных с ХСН или больных, перенесших инфаркт миокарда.

Поскольку в лечении АГ преимущество традиционно отдается кардиоселективным  $\beta$ -блокаторам и препаратам без



ВСА, небиволол сегодня следует рассматривать как препарат выбора в данном классе для большинства пациентов с повышенным артериальным давлением.

Установлено, что сосудорасширяющее действие суперселективного  $\beta$ -адреноблокатора небиволола связано с влиянием препарата на систему аргинин – цитруллин – оксид азота (NO) в эндотелии сосудов. Исследования на животных, здоровых лицах и больных с АГ показали, что небиволол увеличивает экспрессию гена, ответственного за синтез NO-синтетазы, что приводит к увеличению образования и высвобождения оксида азота из

уменьшает инактивацию оксида азота свободными радикалами. В результате уменьшения деградации оксида азота увеличивается его биодоступность.

Сверхселективный  $\beta_1$ -адреноблокатор, каковым является небиволол, оказывает минимальное блокирующее воздействие на  $\beta_2$ -адренорецепторы и умеренное стимулирующее на  $\beta_3$ -адренорецепторы, опосредующие, в частности, эндотелизависимую вазодилатацию (в том числе в кавернозных телах полового члена), а также липолиз и термогенез в бурой жировой ткани. В результате небиволол (в отличие от атенолола, мето-

Таким образом, небиволол обладает пятью очень важными с клинической точки зрения свойствами, которые выделяют его среди доступных в настоящее время  $\beta$ -адреноблокаторов:

- 1) сосудорасширяющим действием;
- 2) максимальной в классе  $\beta_1$ -селективностью;
- 3) отсутствием ВСА;
- 4) высокой липофильностью;
- 5) положительным влиянием на показатели липидного и углеводного обмена.

Кроме того, небиволол обладает антиоксидантным действием и тормозит агрегацию тромбоцитов. Ни один другой  $\beta$ -адреноблокатор не обладает всеми вышеперечисленными свойствами одновременно. Эти свойства принципиально отличают небиволол от всех других кардиоселективных  $\beta$ -блокаторов, которые с 2007 года получили название традиционных.

Очевидно, все вышеупомянутые свойства препарата обусловили его успешный выход на рынок США в 2008 году и появление ряда восторженных публикаций в американской научной прессе.

В заключение следует отметить, что существует 16 потенциальных стереохимических изомеров небиволола. Молекула оригинального препарата Небилет состоит из 10 (по 5 право- и левовращающих) изомеров в строго определенных пропорциях. Именно с этой точки зрения становится понятным, почему всеми вышеописанными свойствами обладает только оригинальный препарат и почему в повседневной клинической практике на других препаратах небиволола зачастую не удается достичь клинической эффективности, сопоставимой с Небилетом.

*Список литературы находится в редакции*

эндотелиальных клеток. Клеточные механизмы сосудорасширяющего действия небиволола пока еще полностью не изучены. Предполагается несколько механизмов, за счет которых реализуется клинически значимое увеличение синтеза NO в эндотелии сосудов: путем стимуляции  $\beta_2$ - и  $\beta_3$ -адренорецепторов сосудов, путем стимуляции серотониновых рецепторов типа 5-HT<sub>1A</sub> или путем взаимодействия с механизмами, опосредуемыми эстрогеновыми рецепторами. Небиволол как вещество с доказанными антиоксидантными свойствами, по-видимому, также

пролола, биспролола и карведилола) не вызывает эректильной дисфункции у мужчин с АГ. Препарат не способствует увеличению массы тела, оказывает положительное влияние на показатели липидного и углеводного обмена. Поэтому он может считаться  $\beta_2$ -адреноблокатором первого ряда для длительного лечения сексуально активных мужчин, а также больных с метаболическим синдромом и СД 2-го типа, не говоря уже о больных с хроническим обструктивным заболеванием легких или периферическим атеросклерозом.

*Впервые опубликована в газете «Новости медицины и фармации»*



# Органопротекция и качество жизни пожилых больных с артериальной гипертонией при терапии индапамидом



**Стаценко М.Е., Щербакова Т.Г., Осипова А.О.**  
Волгоградский государственный медицинский университет, Муниципальное учреждение здравоохранения «Городская клиническая больница №3», г. Волгоград

Оценена динамика показателей суточного мониторирования артериального давления (СМАД), структурно-функциональных параметров сердца, variability ритма сердца (ВРС), функции почек, углеводного, жирового и пуринового обмена веществ, уровня калия в крови, а также когнитивно-мнестическая функция и качество жизни (КЖ) в процессе 12-недельной монотерапии индапамидом (Индап, «ПРО. МЕД. ЦСПрага», Чехия) артериальной гипертензии (АГ) у больных пожилого возраста. В исследование были включены 25 больных в возрасте от 60 до 74 лет с АГ 1-2-й степени. Всем пациентам проводили СМАД, эхокардиографическое исследование, изучали функциональное состояние почек, ВРС, биохимические показатели, оценивали КЖ и когнитивно-мнестические функции исходно и через 12 нед. терапии. Целевой уровень офисного артериального давления (АД) достигнут у 86% больных.

Исследование СМАД продемонстрировало достоверное снижение систолического АД за сутки, день и ночь, диастолического АД в ночное время (исходное –  $68,9 \pm 1,79$  мм рт.ст., после лечения –  $63,74 \pm 1,83$  мм рт.ст.), нормализацию суточного профиля АД. В процессе 12-недельного лечения масса миокарда левого желудочка уменьшилась с  $224,31 \pm 12,83$  до  $209,11 \pm 9,58$  г, что составило 7%. Достоверно снизился уровень суточной микроальбуминурии (исходно –  $189 \pm 21,2$  мг/сут., после лечения –  $123 \pm 20,3$  мг/сут.;  $p < 0,05$ ). Выявляемость истощенного функционального почечного резерва снизилась на 4,8%. Терапия Индапом существенно не

повлияла на вегетативный гомеостаз. Биохимические показатели углеводного, липидного и пуринового обмена в процессе лечения Индапом достоверно не изменились. Отмечали незначительное снижение уровня калия в крови ( $4,61 \pm 0,12$  и  $4,17 \pm 0,12$  соответственно). По результатам опросника MOS SF-36 уровень КЖ у пациентов до лечения Индапом составил  $45,9 \pm 3,0$ , после лечения –  $47,9 \pm 3,2$  балла. На фоне проведенной терапии Индапом отмечали улучшение когнитивно-мнестических функций (балл шкалы отсроченного воспроизведения увеличился на 22%). Индап является высокоэффективным антигипертензивным препаратом для лече-

ния больных пожилого возраста с АГ 1-2-й степени, обладающим органопротекторными свойствами и улучшающим КЖ.

Данные Всероссийской переписи населения 2002 г. свидетельствуют об увеличении среднего возраста населения нашей страны. Артериальная гипертензия (АГ) является одной из актуальных проблем современной медицины и геронтологии. Анализ национальной репрезентативной выборки свидетельствует о том, что в России распространенность АГ (артериальное давление (АД)  $> 140/90$  мм рт.ст.) в возрасте старше 60 лет превышает 60%, а старше 80 лет приближается к 80% (Котовская Ю.В., Кобалава Ж.Д., 2004).



АГ занимает ведущее место среди факторов риска таких серьезных осложнений, как мозговой инсульт и инфаркт миокарда. Весьма существенная роль принадлежит АГ в возникновении ишемии миокарда, нарушений ритма сердца, сердечной декомпенсации, причиной которой является гипертрофия миокарда левого желудочка (ГМЛЖ) (Вартамян Е.А. и соавт., 2004).

АГ является наиболее частым фактором повреждения почечных структур у лиц в возрасте старше 60 лет, приводящим к гломерулосклерозу и развитию хронической почечной недостаточности (ХПН) (Борисов И.А., 1990). В США и странах Западной Европы АГ среди причин терминальной стадии ХПН занимает 2-е место после сахарного диабета (Кобалава Ж.Д., Дмитрова Т.Б., 2003).

Нефротропное действие антигипертензивных средств необходимо оценивать с учетом как прямого их воздействия на почечные структуры, так и во взаимодействии с изменением морфофункциональных параметров сердца, суточного профиля АД, состоянием вегетативного гомеостаза (Стаценко М.Е., 1999).

На сегодняшний день целью антигипертензивной терапии является не только снижение уровня АД, но и коррекция функционального состояния органов-мишеней (сердце, почки, головной мозг). Важной характеристикой гипотензивного препарата является отсутствие неблагоприятного воздействия на липидный, углеводный и пуриновый обмен, а также уровень электролитов крови, в частности калия.

Многие современные антигипертензивные средства обладают сравнимой эффективностью в отношении контроля уровня АД, предупреждения преждевременной смерти и общей выживаемости больных. В этой ситуации особое значение приобретает такой интегральный критерий оцен-

Таблица 1. Клиническая характеристика больных

Число больных	25
Мужчины/женщины	3/22
Средний возраст, лет	67,9±1,1
Давность АГ, лет	14,8±2,2
Изолированная систолическая АГ	10 человек (40%)
Систолидиастолическая АГ	15 человек (60%)
Индекс массы тела (ИМТ), кг/м <sup>2</sup>	28,47±0,84
ИМТ >25 кг/м <sup>2</sup>	19 человек (76%)
Инфаркт миокарда в анамнезе	1 человек (4%)
Острое нарушение мозгового кровообращения в анамнезе	3 человека (12%)
Наличие экстрасистолии	7 человек (28%)
Сердечная недостаточность I функционального класса (ФК) (по NYHA)	11 человек (44%)
Сердечная недостаточность II ФК (по NYHA)	14 человек (56%)

ки эффективности препарата, как качество жизни (КЖ) больного (Новик А.А., Ионова Т.И., 2002).

Цель исследования – оценить динамику показателей суточного мониторирования АД (СМАД), структурно-функциональных параметров сердца, вегетативного статуса, функции почек, углеводного, жирового и пуринового обмена веществ, уровня калия в крови, а также когнитивно-мнестической функции и КЖ больных пожилого возраста в процессе 12-недельной монотерапии АГ индапамидом.

#### Объект и методы исследования

В исследование были включены 25 больных в возрасте от 60 до 74 лет с АГ 1-2-й степени. Клиническая характеристика пациентов представлена в таблице 1.

Из исследования исключали больных с симптоматической АГ, обменной (сахарный диабет, подагра) и воспалительной (пи-

елонефрит, гломерулонефрит) нефропатией, с нестабильной стенокардией и стенокардией напряжения III–IV ФК, постоянной формой мерцательной аритмии, перенесших инфаркт миокарда или острое нарушение мозгового кровообращения в течение 6 мес. до включения в исследование, пороками сердца, сердечной недостаточностью III–IV ФК по NYHA, аутоиммунными и эндокринными заболеваниями, печеночной недостаточностью, злокачественными новообразованиями, непереносимостью индапамида в анамнезе.

Всем больным за 3 сут. (диуретики – за 7 сут.) до исследования отменяли гипотензивные препараты; период наблюдения – через 4 и 12 нед. терапии.

Всем пациентам проводили СМАД при помощи аппарата АВРМ-04 фирмы «Meditech» (Венгрия) с осциллометрической регистрацией АД. Анализировали показатели систолического (САД) и диастолического (ДАД) АД за сутки, день и ночь, показатели



вариабельности АД, индексы времени и индексы площади, суточный индекс (СИ), пульсовое АД (ПАД), а также величину и скорость утреннего повышения САД и ДАД.

Эхокардиографическое исследование проводили по общепринятой методике на аппарате «VOLUSON 530-D» (США). Оценивали конечный диастолический и систолический размеры левого желудочка (ЛЖ), толщину межжелудочковой перегородки и задней стенки ЛЖ, размеры левого предсердия, фракцию выброса ЛЖ и показатели, характеризующие диастолическую функцию ЛЖ. По формуле R.-B. Devereux вычисляли массу миокарда ЛЖ и ее индекс.

Функциональное состояние почек оценивали по уровню креатинина сыворотки крови, скорости клубочковой фильтрации (СКФ) в пробе Реберга-Тареева, путем определения функционального почечного резерва (ФПР), микроальбуминурии (МАУ).

Вариабельность ритма сердца (ВРС) исследовали при записи коротких, 5-минутных участков электрокардиограммы (аппаратно-программный комплекс «Варикард-1.0», Россия) утром в состоянии покоя и при проведении активной 5-минутной ортостатической пробы.

Уровни калия, мочевой кислоты, глюкозы, холестерина и триглицеридов в крови определяли в начале и в конце 12-недельного курса терапии.

Оценку КЖ проводили согласно опроснику MOS SF-36. Параметры когнитивно-мнестической функции оценивали с использованием краткой шкалы исследования психического статуса – MMSE (Minimental scale examination) до и после проведенной терапии (Захаров В.В., Яхно Н.Н., 2003).

Все пациенты получали препарат Индап («ПРО. МЕД. ЦС

Таблица 2. Влияние Индапа на показатели СМАД у больных пожилого возраста с АГ

Показатель	Исходно	Через 3 мес. лечения	Д, %
САД сутки	138,26±1,67	127,79±2,16	7,58*
ДАД сутки	76,26±1,94	73,1±1,82	-4,21
САД день	143,1±1,45	133,05±2,21	6,99*
ДАД день	80,3±2,12	78,11±1,97	2,75
САД ночь	130,63±3,08	117,47±2,69	10,07*
ДАД ночь	68,9±1,79	63,74±1,83	7,49*
ВСАД сутки	16,47±0,61	16,21±0,94	-1,6
ВДАД сутки	11,63±0,60	11,89±0,73	2,26
ИВСАД сутки	67,11±4,08	41,84±5,2	37,7*
ИВДАД сутки	38,11±5,86	24,26±5,47	-36,33
ИВСАД день	65,21±4,06	43,11±5,45	-33,9*
ИВДАД день	34,47±6,09	25,79±5,99	-25,19
ИВСАД ночь	71,47±5,54	38,68±6,82	-45,9*
ИВДАД ночь	44,63±7,2	21,11±5,63	-52,71*
ИПСАД сутки	286,53±29,58	141,79±24,10	-50,51*
ИПДАД сутки	87,53±18,04	58,47±16,79	-33,19
ИПСАД день	272,53±25,65	145,58±25,43	-46,58*
ИПДАД день	83,89±19,94	57,47±17,05	-31,49
ИПСАД ночь	328,21±58,60	126,74±35,93	-61,39*
ИПДАД ночь	106,74±18,6	53,90±18,7	-49,5*
ЧСС сутки	69,84±1,71	71,32±1,63	2,11
ПАД сутки	62,11±2,23	54,89±1,98	11,61*
СУП САД	25,4±3,06	22,5±3,04	11,37
СУП ДАД	21,1±1,90	14,7±1,80	-30,64*

Примечание. \* $p < 0,05$ ; Д - степень изменения показателя (%); ВСАД - вариабельность САД; ВДАД - вариабельность ДАД; ИВСАД - индекс времени САД; ИВДАД - индекс времени ДАД; ИПСАД - индекс площади САД; ИПДАД - индекс площади ДАД; ЧСС - частота сердечных сокращений; СУП - скорость утреннего повышения.

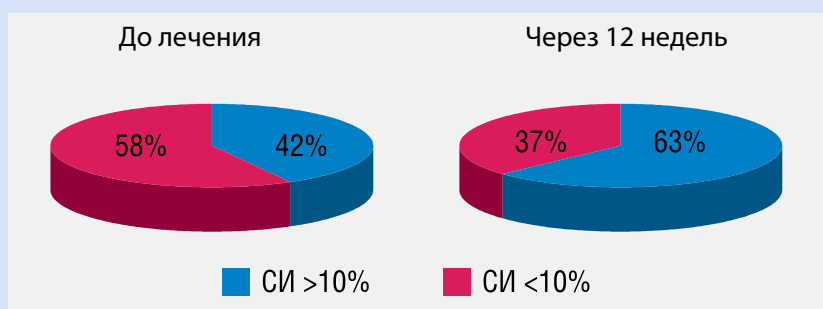


Рисунок 1. Динамика суточного профиля САД на фоне терапии Индапом.

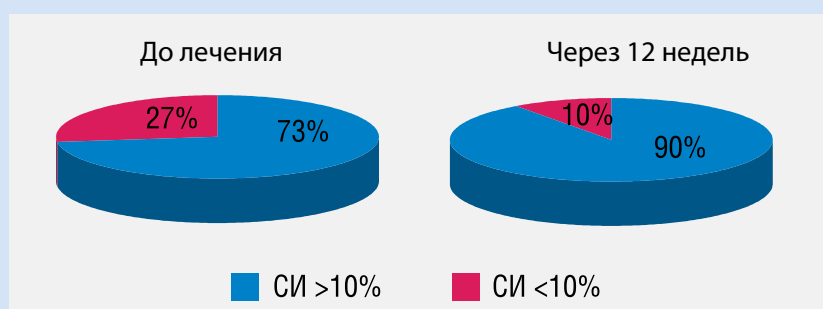


Рисунок 2. Динамика суточного профиля ДАД на фоне терапии Индапом. Примечание. Достоверность различий с показателями до лечения —  $p < 0,05$ .

Прага», Чехия) в суточной дозе 2,5 мг (1 капсула) 1 раз в сутки (утром).

Результаты исследования обрабатывали при помощи пакета статистических программ MS EXCEL 2003, реализованных на PC IBM Pentium III. Данные представлены в виде  $M \pm m$ . Разницу показателей между группами оценивали при помощи критерия Стьюдента, при необходимости использовали непараметрические методы статистики. Достоверными считали различия при значении  $p < 0,05$ .

### Результаты и их обсуждение

При терапии Индапом у пациентов пожилого возраста с АГ 1–2-й степени целевой уровень офисного АД достигнут через 4 нед. у 46% больных, через 12 нед. – у 86%. Анализ показателей СМАД выявил достоверное снижение САД за сутки (исходное –  $138,26 \pm 1,67$  мм рт.ст.; после лечения –  $127,79 \pm 2,16$  мм рт.ст.), в дневные и ночные часы, ДАД в ночное время (исходное –

$68,9 \pm 1,79$  мм рт.ст., после лечения –  $63,74 \pm 1,83$  мм рт.ст.) (табл. 2).

Повышенная вариабельность АД тесно коррелирует с повреждением органов-мишеней, в связи с чем одним из требований к антигипертензивному препарату является отсутствие неблагоприятного влияния на вариабельность АД (Котовская Ю.В., Кобалава Ж.Д., 2004). На фоне лечения Индапом не отмечено достоверного изменения вариабельности как САД, так и ДАД.

Зафиксировано достоверное снижение показателей «нагрузки давлением» – ИВСАД за сутки, день и ночь – на 37,7; 33,9 и 45,9% соответственно; ИВДАД – на 52,71% и ИПДАД – на 49,5% в ночные часы.

При оценке суточного профиля как САД, так и ДАД выявлено заметное увеличение доли лиц с величиной СИ  $>10\%$  (рис. 1 и 2). Для пациентов с АГ это прогностически более благоприятно, так как именно отсутствие ночного снижения АД является причиной органических поражений (Кобалава Ж.Д., Котовская Ю.В., 1999).

Зарегистрированная динамика свидетельствует о снижении риска развития сердечно-сосудистых катастроф в утренние часы на фоне терапии Индапом.

После 12-недельной терапии Индапом выявлена отчетливая тенденция к уменьшению полостных размеров ЛЖ, достоверная для конечного систолического размера (исходно –  $34,5 \pm 0,07$  мм, в конце терапии –  $32,3 \pm 0,06$  мм), достигнуто достоверное сокращение размера полости левого предсердия с  $35,4 \pm 0,70$  до  $33,3 \pm 0,54$  мм. Индекс массы миокарда ЛЖ снизился со  $129,75 \pm 6,6$  до  $121 \pm 4,93$  г/м<sup>2</sup>, что составило 7%. Исходно у 28% больных отмечали нормальную геометрию ЛЖ. Концентрическую гипертрофию ЛЖ (КГ) и эксцентрическую гипертрофию ЛЖ (ЭГ) выявляли у 24 и 43% пациентов соответственно, а концентрическое ремоделирование ЛЖ – у 5% больных. По окончании терапии Индапом количество больных с нормальной геометрией ЛЖ увеличилось до 48%, что ассоциировалось с уменьшением доли лиц с прогностически наиболее неблагоприятными типами ремоделирования ЛЖ (КГ – на 6%, ЭГ – на 14%). В 40% случаев регрессу ГМЛЖ сопутствовала нормализация суточного профиля АД.

На фоне терапии выявлено достоверное увеличение фракции выброса ЛЖ (от  $55,5 \pm 1,18$  до  $59 \pm 1,24\%$ ). Лечение Индапом обусловило улучшение диастолической функции ЛЖ (изменения недостоверны).

Достоверных изменений уровня креатинина крови и СКФ не выявлено – последняя исходно составляла  $70 \pm 5,7$ , после лечения –  $73,9 \pm 7,5$  мл/мин/1,73 м<sup>2</sup>.

Наиболее ранним маркером поражения почек является МАУ. МАУ принято считать выделение альбумина с мочой по 30–300 мг/сут. Предполагается, что МАУ отражает наличие в организме генерализованной эндоте-





лиальной дисфункции, лежащей в основе как повышения риска возникновения и прогрессирования атеросклероза, так и поражения почек с развитием почечной недостаточности (Stuveling E.M. et al., 2005).

В конце 12-недельного курса лечения зарегистрировано достоверное снижение уровня суточной микроальбуминурии (рис. 3). Выявляемость истощенного ФПР после лечения снизилась на 4,8%, что свидетельствует об улучшении внутриклубочковой гемодинамики почек, снижении интрагломерулярной гипертензии.

По окончании лечения отмечали достоверное снижение СУП ДАД ( $21,1 \pm 1,9$  – исходный,  $14,7 \pm 1,8$  – конечный показатель). СУП САД снизилась на 11%.

снижением риска развития сердечно-сосудистых осложнений (Баевский Р.М., Берсенева А.П., 1997).

Биохимические показатели углеводного, липидного и пуринового обмена в процессе лечения Индапом достоверно не изменились. Выявлено незначительное снижение уровня калия в крови ( $4,61 \pm 0,12$  и  $4,17 \pm 0,12$  соответственно), однако эти изменения оставались в пределах нормы.

По результатам опросника MOS SF-36 уровень КЖ пациентов до лечения Индапом составлял  $45,9 \pm 3,0$ , после лечения –  $47,9 \pm 3,2$  балла. При анализе по отдельным шкалам прослеживали отчетливую позитивную динамику по следующим из них: ролевого физического и эмоционального

деменции, которая резко ухудшает КЖ больных, их социальную адаптацию и существенно повышает затраты на лечение (Остроумова О.Д. и соавт., 2002).

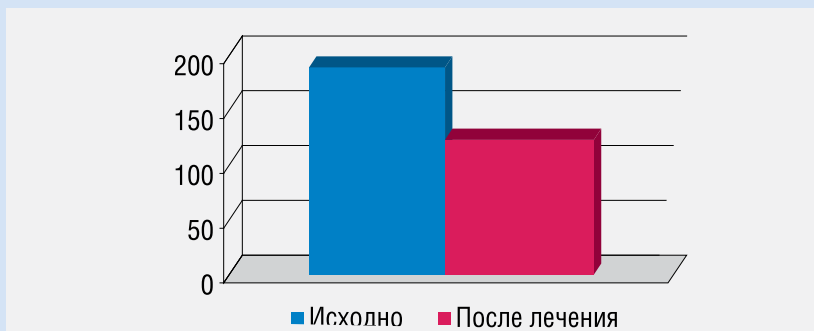
## Выводы

Индап является высокоэффективным антигипертензивным препаратом для лечения больных пожилого возраста с АГ 1-2-й степени, обладающим органопротекторными свойствами. Препарат благоприятно влияет на показатели СМАД: способствует нормализации суточного профиля АД, снижает показатели «нагрузки давлением», не увеличивает вариабельность АД, снижает СУП САД и ДАД.

Терапия Индапом в течение 3 мес. оказывает органопротекторное действие на морфофункциональное состояние сердца: сокращаются полостные размеры ЛЖ и левого предсердия, уменьшается ГМЛЖ, нормализуется геометрия ЛЖ, улучшается сократительная способность сердечной мышцы, отмечается благоприятное влияние на диастолическую функцию ЛЖ. Терапия Индапом у больных пожилого возраста с АГ сопровождается улучшением функционального состояния почек: достоверно снижается уровень МАУ и нормализуется внутриклубочковая гемодинамика.

Лечение Индапом в течение 12 нед. существенно не влияет на вегетативный гомеостаз. Индап не вызывает значимых изменений липидного, углеводного, пуринового и электролитного обмена. Терапия Индапом ассоциируется с улучшением КЖ и показателей когнитивно-мнестических функций, что особенно актуально для больных пожилого возраста.

Список литературы  
находится в редакции



**Рисунок 3.** Динамика суточной микроальбуминурии на фоне 12-недельной терапии Индапом. Примечание. Достоверность различий с показателями до лечения –  $p < 0,05$ .

При анализе показателей ВРС отмечена тенденция к уменьшению параметров, характеризующих симпатическую составляющую, и повышение общей ВРС.

Величина среднего квадратичного отклонения ЧСС на фоне лечения Индапом увеличилась с  $26,5 \pm 2,1$  до  $27,4 \pm 1,9$  мс. Отметим достоверное уменьшение отношения LF/HF (исходно –  $5,2 \pm 0,75$ ; после лечения –  $2,7 \pm 0,68$ ), что свидетельствует о благоприятном влиянии Индапа на вегетативный гомеостаз больных, и что связывают со

функционирования (увеличение оценки на 7 и 6% соответственно), общего здоровья и жизнелюбия – на 7% по каждой из них.

На фоне проведенной терапии Индапом выявлено повышение ряда показателей, отражающих улучшение состояния когнитивно-мнестических функций. Наиболее благоприятную динамику наблюдали со стороны шкалы отсроченного воспроизведения (увеличение оценки на 22%). Важность этого факта определяется тем, что АГ у людей пожилого возраста обуславливает развитие

Впервые опубликована в «Российском кардиологическом журнале»

# Инструкция по медицинскому применению лекарственного средства Индап®

## УТВЕРЖДЕНА

Приказом председателя Комитета контроля медицинской и фармацевтической деятельности Министерства здравоохранения Республики Казахстан от 07.06. 2012 г. №428

### Торговое название

Индап®

### Международное название

Индапамид

### Лекарственная форма

Капсулы 2,5 мг

### Состав

Одна капсула содержит **активное вещество** - 2,5 мг индапамида **вспомогательные вещества**: гранулированная микрокристаллическая целлюлоза, моногидрат лактозы, крахмал кукурузный, магния стеарат, кремния диоксид коллоидный, индигокармин, титана диоксид, желатин.

### Описание

Твердые желатиновые капсулы размер №4 с крышечной голубого и корпусом белого цвета. Содержимое капсул - белый или почти белый порошок.

### Фармакотерапевтическая группа

Нетиазидные диуретики, действующие на сегмент петли Генли.

Сульфонамиды

Код АТС C03BA11

### Фармакологические свойства Фармакокинетика

После приема внутрь быстро и полностью всасывается в желудочно-кишечном тракте, максимальная концентрация в плазме достигается через 1-2 ч. Связывание с белками плазмы составляет 79%. После приема однократной дозы максимальный гипотензивный эффект отмечается через 24 ч. После многократного приема терапевтический эффект отмечается через 1-2 нед, достигает максимума к 8-12 нед. Широко распределяется в организме. Не кумулирует. Период полувыведения составляет 18 ч. Выводится почками, главным образом, в виде метаболитов, 5% - в неизмененном виде.

### Фармакодинамика

Индапамид является производным сульфида с индоловым кольцом, фармакологически он подобен тиазидовым диуретическим средствам. Снижает тонус гладкой мускулатуры артерий, уменьшает общее периферическое сосудистое сопротивление. Обладает умеренным салуретическим и диуретическим эффектами, которые связаны с блокадой реабсорбции ионов натрия, хлора, водорода и, в меньшей степени, ионов калия в проксимальных канальцах и кортикальном сегменте дистального канальца нефрона. Сосудорасширяющие эффекты и снижение общего периферического сосудистого сопротивления имеют в своей основе следующие механизмы: снижение реактивности сосудистой стенки к норадреналину и ангиотензину II; увеличение синтеза простагландинов, обладающих сосудорасширяющей активностью; угнетение тока кальция в гладкомышечные клетки сосудов. Гипотензивный эффект развивается через 7-10 дней после начала приема препарата. Индапамид редуцирует гипертрофию левого желудочка. В терапевтических дозах практически не влияет на липидный и углеводный обмен: не нарушает чувствительности периферических тканей к действию инсулина; уменьшает экскрецию ионов кальция с мочой, что позволяет назначать его больным с выраженным остеопорозом и нефролитиазом.

### Показания к применению

- артериальная гипертензия

### Способ применения и дозы

Индап® принимают внутрь независимо от приема пищи, предпочтительно в утренние часы до завтрака, не разжевывая и запивая достаточным количеством воды. Индап применяется как в моно- и в комбинированной терапии.

Максимальная суточная доза - 2,5 мг. Не рекомендуется превышать суточную дозу выше 2,5 мг. Более высокие дозы не увеличивают антигипертензивный эффект индапамида, однако увеличивают его мочегонный эффект. В комбинации с индапамидом могут использоваться бета-блокаторы, ингибиторы АПФ, метилдопа, клонидин и другие адреноблокаторы. Применение индапамида в сочетании с мочегонными средствами не рекомендуется, поскольку это может привести к гипокалиемии.

### Побочные действия

Часто (> 1% до < 10%)

- макулопапулезная сыпь
- Нечасто (>0,1% до < 1%)
- рвота
- пурпура
- Редко (> 0,01% до < 0,1%)
- головокружение, утомляемость, головная боль, парестезии
- тошнота, запоры, сухость во рту.
- Очень редко (<1/10000)
- тромбоцитопения, лейкопения, агранулоцитоз, апластическая анемия, гемолитическая анемия.
- аритмия, гипотония
- панкреатит
- почечная недостаточность
- нарушение функции печени
- ангионевротический отек, и/или крапивница, токсический эпидермальный некролиз, синдром Стивенса-Джонсона
- гиперкальциемия - гиповолемия
- Неизвестно
- при печеночной недостаточности, возможность появления печеночной энцефалопатии
- возможное ухудшение уже существующей острой диссеминированной красной волчанки, фотосенситивные реакции
- уменьшение содержания калия с развитием гипокалиемии, что проявлялось в тяжелой степени в некоторых группах высокого риска
- гипонатриемия с гиповолемией, которые приводят к дегидратации и ортостатической гипотензии. Потеря ионов хлора может вызвать вторичный метаболический алкалоз: частота возникновения и интенсивность этого эффекта низкие.
- увеличение плазменных уровней мочевой кислоты и уровня сахара в крови во время лечения: целесообразность использования этих мочегонных средств должны быть тщательно взвешены у пациентов с подагрой или диабетом.

### Противопоказания

- повышенная чувствительность к индапамиду, другим производным сульфонамида или к любому из вспомогательных веществ
- тяжелая недостаточность функции печени и печеночная энцефалопатия
- тяжелая недостаточность функции почек (клиренс креатинина менее 30 мл/мин);
- одновременный прием препаратов, удлиняющих интервал QT
- пациенты с редким наследственным заболеванием непереносимости галактозы, недостатком лактазы Лаппа или нарушением всасывания глюкозы и галактозы, не должны принимать этот препарат

- беременность и период лактации
- детский и подростковый возраст до 18 лет

### Лекарственные взаимодействия

- одновременное применение индапамида с литием может приводить к повышению плазматического уровня лития с признаками передозировки, например при несолёной диете (пониженное выделение лития мочой). Если применения диуретических средств является необходимым, то следует систематически контролировать уровень лития в плазме и проводить соответствующую регуляцию доз.

- астемизол, бепридил, эритромицин, галофантрин, сультоприд, терфенадин, винкамин принимаемые совместно с индапамидом, у пациентов, страдающих гипокалиемией, брадикардией или имеющих удлинённый интервал QT, могут вызвать полиморфную желудочковую тахикардию (torsades de pointes).

- с нестероидными противовоспалительными средствами (для системного применения) и высокими дозами салицилата может понизить антигипертензивный эффект индапамида. У дегидратированных больных имеется опасность возникновения острой почечной недостаточности (снижение гломерулярной фильтрации). Поэтому в начале лечения необходимо провести контроль функции почек пациента, на фоне большого количества выпитой воды.

- амфотерицин В (в/в), глюкокортикоиды и минералокортикоиды (системные), тетракосактид, стимулирующие (раздражающие) слабительные могут вызвать гипокалиемию (эффект суммируется). Необходимо наблюдать за плазматическими уровнями калия и в случае необходимости их корректировать, особенно при одновременном лечении дигоксином.

- баклофен повышает антигипертензивный эффект. В начале лечения пациент при систематическом контроле функции почек должен выпивать большое количество воды.

- одновременный прием с дигоксином повышает риск развития гипокалиемии. В этих случаях следует систематически контролировать уровень калия в плазме, регистрировать ЭКГ, а при необходимости - изменить лечение.

- одновременное использование с ингибиторами АПФ в начале лечения и при одновременном дефиците натрия (особенно у лиц со стенозом почечной артерии) повышают риск возникновения внезапной гипотензии или острой почечной недостаточности. При эссенциальной гипертензии, когда предыдущая терапия диуретическими средствами могла вызвать дефицит натрия, рекомендуется за трое суток до начала лечения ингибитором АПФ прекратить прием диуретических средств. При хронической сердечной недостаточности, в случае комбинации индапамида с ингибиторами АПФ необходимо начинать лечение с очень низкой дозы ингибиторов АПФ и низкой дозы диуретика. При этом в течение первых недель лечения ингибитором АПФ необходимо проводить систематический контроль функции почек (уровня креатинина в плазме).

- при одновременном приеме антиаритмических средств группы 1а (хинидин, дисопирамид) и группы III (амиодарон, бретилий, соталол), необходимо учитывать опасность возникновения желудочковой тахикардии (предрасполагающим фактором является гипокалиемия, брадикардия и уже имеющийся увеличенный интервал QT).

- при приеме метформина возникает опасность возникновения лактатоза, связанного с возможной недостаточностью функции почек из-за приема диуретических средств (чаще всего петлевых). Рекомендуется не давать метформин в случае, если плазматические уровни креатинина превысят 15 мг/л (135 мкмоль/л) у мужчин и



12 мг/л (110 микромол/л) у женщин.

- высокие дозы йодированных контрастных веществ в комбинации с индапамидом и при одновременной дегидратации повышают риск острой недостаточности почек.

- имидаминовые (трициклические) антидепрессанты и нейролептики повышают антигипертензивный эффект и повышают риск ортостатической гипотензии (эффект суммируется).

- при приеме солей кальция возникает опасность возникновения гиперкальциемии в результате уменьшения выделения кальция мочой.

- циклоспорин приводит к риску повышения плазматических уровней креатинина без изменения уровня циркулирующего циклоспорина (даже без уменьшения соотношения вода/натрий).

- кортикостероиды в результате ретенции соотношения вода/натрий могут уменьшить антигипертензивный эффект.

- калийсберегающие диуретики (амилорид, спиронолактон, триамтерен) - комбинация может быть эффективна у некоторой категории больных, но не исключается возможность возникновения гипокалиемии, а у пациентов с дисфункцией почек или с диабетом - гиперкалиемии. В этих случаях следует контролировать уровень калия в плазме, при необходимости ЕКГ, если понадобится - изменить лечение

- слабительные средства - повышается риск развития гипокалиемии

#### Особые указания

Следует с осторожностью применять препарат при печеночной недостаточности. При нарушении функции печени тиазидные диуретики могут быть причиной развития печеночной энцефалопатии. В этом случае, использование мочегонных средств должно быть немедленно прекращено. Были зарегистрированы случаи фотосенсибилизации при применении таких мочегонных средств, как тиазиды и их аналогов. Если во время лечения проявится фотосенсибилизация, рекомендуется немедленно прекратить лечение. Если повторное использование мочегонных средств является необходимым, рекомендуется защищать чувствительные места от попадания солнечных или ультрафиолетовых лучей.

#### Водно-электролитный баланс

Уровень натрия в плазме: концентрацию натрия в плазме необходимо определить перед началом лечения, а потом через регулярные интервалы контролировать ее изменения. Лечение с использованием диуретиков может сопровождаться гипонатриемией, иногда с весьма серьезными последствиями, при этом в начальной стадии снижение концентрации натрия в крови может носить асимптоматический характер. Поэтому рекомендуется регулярно контролировать плазматический уровень натрия, особенно у пациентов пожилого возраста и лиц, страдающих циррозом печени.

Уровень калия в плазме: продолжительное применение тиазидовых и им подобных диуретиков связано с риском уменьшения концентрации калия в плазме и развития гипокалиемии. Возникновение гипокалиемии (<3,4 ммол/л) необходимо предотвратить у пациентов с повышенным риском ее возникновения, т.е. у лиц пожилого возраста, больных, страдающих истощением, а также больных, принимающих одновременно с диуретическим препаратом иные лекарства, пациентов, страдающих цирротическим асцитом с отеками, а также пациентов с заболеваниями коронарных сосудов и дисфункцией сердца, поскольку гипокалиемия в этих случаях увеличивает токсическое воздействие препаратов дигиталиса на сердце и повышает риск возникновения аритмии. Повышенный риск возникновения гипокалиемии характерен и для пациентов с

увеличенным QT интервалом, вне зависимости от генеза этого явления, который может быть врожденным или обусловленным дисфункцией печени. Гипокалиемия, также как и барикардия, в этом случае обуславливают предрасположенность к возникновению тяжелых аритмий, в том числе и смертельно опасной желудочковой тахикардии (*torsades de pointes*). Во всех указанных случаях необходимо более часто контролировать уровень концентрации калия в плазме. Обследование с целью выявления возможной гипокалиемии необходимо провести в первую неделю лечения. В случае выявления признаков гипокалиемии необходимо принять соответствующие меры, направленные на ее предотвращение.

Уровень кальция в плазме: тиазидовые и им подобные диуретики могут понижать выделение кальция мочой, что может приводить к небольшому и временному повышению концентрации кальция в плазме. Настоящая гиперкальциемия может быть результатом ранее не выявленного гиперпаратиреоза. В этом случае лечение необходимо прекратить и провести обследование функции околощитовидных желез.

Уровень глюкозы в крови: у больных, страдающих сахарным диабетом, особенно при наличии гипокалиемии, необходимо регулярно контролировать уровень глюкозы в крови.

Уровень мочевой кислоты: у больных с повышенной концентрацией мочевой кислоты возможны приступы подагры

Функция печени и диуретики: тиазидовые и им подобные диуретики максимально эффективны только при нормальной или минимально сниженной функции почек (уровень креатинина в плазме менее 25 мг/л, то есть 220 мкмоль/л у взрослых). У пожилых пациентов, уровень креатинина в плазме следует оценивать в зависимости от возраста, веса и пола. Гиповолемия, обусловленная потерей воды и натрия, при лечении диуретиками понижает гломерулярную фильтрацию, что иногда сопровождается повышением уровня мочевины и креатинина в плазме. У пациентов с нормальной функцией почек такая временная функциональная почечная недостаточность, как правило, не приводит к серьезным последствиям, однако, ее возникновение в значительной степени может усугубить уже существующую почечную недостаточность.

Допинговые тесты: индапамид может вызвать позитивность при допинговых тестах. Препарат содержит лактозу в качестве вспомогательного вещества. Пациенты с редким наследственным заболеванием непереносимости галактозы, недостатком лактазы Лаппа или нарушением всасывания глюкозы и галактозы, не должны принимать этот препарат.

#### Применение в педиатрии

Учитывая недостаточность данных о безопасности и эффективности препарата в педиатрической практике, рекомендуется воздержаться от его назначения в детском возрасте до 18 лет.

#### Беременность и кормление грудью

В период беременности обычно диуретические средства не назначаются. Препарат ни в коем случае нельзя применять для лечения физиологических отеков при беременности. Диуретические средства могут стать причиной фетоплацентарной ишемии, которая создает угрозу для роста плода. Индапамид проникает в материнское молоко, поэтому в период приема препарата следует прекратить кормление грудью.

#### Особенности влияния на способность управления транспортными средствами и потенциально опасными механизмами

Препарат Индап® не приводит к нарушению психомоторных реакций. Однако в отдельных случаях, особенно в начале лечения или при комбинировании с иными антигипертензивными средствами, из-за снижения давления крови может снизиться уровень внимания, что может негативно отразиться на способности к вождению транспортных средств или управлению механизмами.

#### Передозировка

Индапамид не обладает токсическим эффектом до дозы 40 мг.

Симптомы: Признаки острого отравления проявляются как результат гиповолемии (гипонатриемии, гипокалиемии). Возможны такие клинические проявления как тошнота, рвота, гипотензия, судороги, головокружение, сонливость, состояние растерянности и смуты, полиурия или олигурия и даже анурия (в результате гиповолемии).

Лечение: К первоначальным мероприятиям в случае передозировки относятся быстрое выведение принятого вещества (веществ) посредством промывания желудка, при необходимости - подача активированного угля с последующим восстановлением равновесия воды и электролитов в специализированном здравоохранительном учреждении.

#### Форма выпуска и упаковка

По 10 капсул в контурную ячейковую упаковку (блистер) из пленки поливинилхлоридной и фольги алюминиевой.

По 3 контурных упаковки вместе с инструкцией по медицинскому применению на государственном и русском языках помещают в пачку из картона.

#### Условия хранения

Хранить в сухом, защищенном от света месте при температуре 15-25 °C! Хранить в недоступном для детей месте!

#### Срок хранения

3 года

Не применять по истечении срока годности!

#### Условия отпуска из аптек

По рецепту

#### Производитель

ПРО.МЕД.ЦС Прага а.о.,  
Чешская Республика

#### Владелец регистрационного удостоверения

ПРО.МЕД.ЦС Прага а.о., Чешская Республика  
Адрес организации, принимающей на территории Республики Казахстан претензии от потребителей по качеству товара  
ТОО «PROM.MEDIC.KAZ.»  
г. Алматы, пр. Достык 132, оф. 9,  
тел. 8(727)260-89-36, факс 8(727)260-89-36  
Email: [sekretar@prommedic.kz](mailto:sekretar@prommedic.kz)





# Британские клинические рекомендации по лечению пациентов с первичной (эссенциальной) гипертензией

## Клинические рекомендации № 127.

## Методы, доказательства и рекомендации

Bernard Higgins, Clinical Director, National Clinical Guideline Centre, Bryan Williams, Professor of Medicine, Guideline Development Group Chair, Helen Williams, Consultant Pharmacist for cardiovascular disease, Southwark Health and Social Care, Jane Northedge, Patient and care representative, John Crimmins, General Practitioner, Vale of Glamorgan, Kate Lovibond Senior Health Economist, National Clinical Guideline Centre, Mark Caulfield, Professor of Clinical Pharmacology, Barts and the London School of Medicine, Iachaela Watts, Hypertension Nurse Specialist, Addenbrooke's Hospital, Cambridge, Naomi Stetson, Primary Care Nurse, Watling Medical Centre, Burnt Oak, Paul Miller, Senior Information Scientist, National Clinical Guideline Centre, Rachel O'Mahony, Senior Research Fellow, National Clinical Guideline Centre, Richard McManus, Professor of Primary Care Cardiovascular Research, University of Birmingham, Shelley Mason, Patient and carer representative, Terry McCormack, General Practitioner, Spring Vale Medical Centre, North Yorkshire, Primary Care Cardiovascular Society, Taryn Krause, Senior Project Manager/Research Fellow, National Clinical Guideline Centre

### Резюме рекомендаций

#### 1. Алгоритмы

Диагностика артериальной гипертензии (рис. 1).

Лечение артериальной гипертензии (рис. 2).

#### 2. Ключевые, приоритетные моменты

Из полной версии рекомендаций эксперты отобрали десять ключевых, приоритетных моментов для внедрения. Критерии, которые использовали при отборе, подробно описаны в инструкции к рекомендациям.

##### Диагностика гипертензии\*

- Если при измерении в клинике показатель артериального давления (АД) превышает 140/90 мм рт.ст., пациенту следует предложить амбулаторный мониторинг АД (АМАД) с целью подтверждения диагноза гипертензии (новая рекомендация 2011 года).
- Когда АМАД применяется для верификации диагноза гипертензии, следует удостовериться, что каждый час в обычное время бодрствования (например, с 8 до 22 часов) проводится хотя бы 2 измерения АД.
- Для постановки диагноза гипертензии следует использовать среднее значение хотя бы 14 измерений, полученных в обычное время бодрствования (новая рекомендация 2011 года).

Когда для подтверждения диагноза гипертензии применяют домашнее мониторирование АД (ДМАД), следует убедиться:

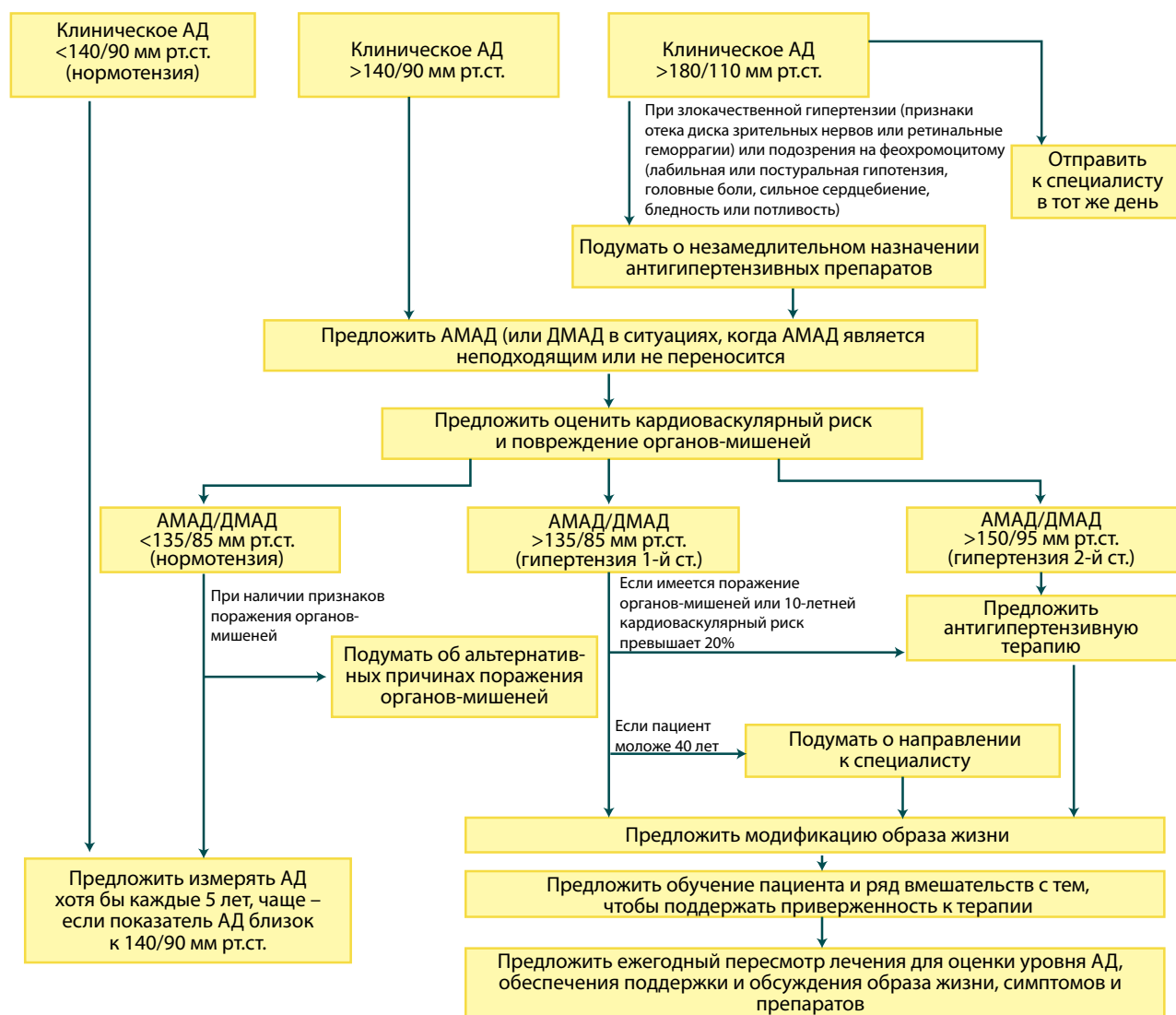
- что для регистрации одного показателя АД про-

водится два последовательных измерения с интервалом не менее 1 минуты в положении сидя;

- АД измеряют два раза в день, в идеале утром и вечером, и хотя бы в течение 4 дней, идеально – в течение 7;
- для подтверждения диагноза гипертензии не принимайте во внимание показатели первого дня – используйте среднее значение измерений, проведенных в течение остальных дней (новая рекомендация 2011 года).

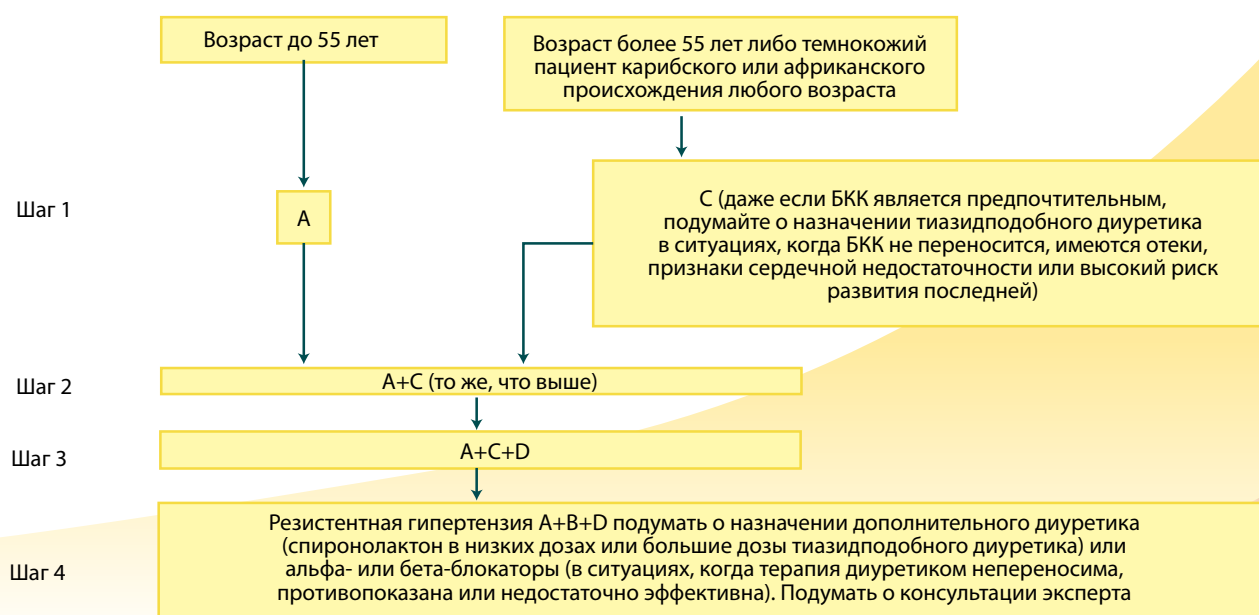
##### Инициация лечения

- Медикаментозное антигипертензивное лечение предлагают лицам в возрасте < 80 лет с гипертензией 1-й степени, у которых отмечаются следующие состояния:
  - поражение органов-мишеней;
  - диагностированная сердечно-сосудистая патология;
  - заболевание почек;
  - диабет;
  - 10-летний сердечно-сосудистый риск, превышающий 20% (новая рекомендация 2011 года).
- Следует назначать антигипертензивную терапию пациентам любого возраста с гипертензией 2-й степени (новая рекомендация 2011 года).
- Лицам с гипертензией 1-й степени в возрасте до 40 лет, у которых нет поражений органов-мишеней, сердечно-сосудистой и почечной патологии, диабета, рекомендуют пройти обследование у специалиста на предмет наличия вторичных при-



**Рисунок 1.** Алгоритм: диагностика артериальной гипертензии

Примечания: АД – артериальное давление; АМАД – амбулаторное мониторирование АД; ДМАД – домашнее мониторирование АД.



**Рисунок 2.** Алгоритм: лечение артериальной гипертензии. Примечание: БКК – блокатор кальциевых каналов

чин гипертензии и более детальное обследование для оценки потенциального повреждения органов-мишеней. Это связано с тем, что при оценке 10-летнего кардиоваскулярного риска пожизненный риск развития сердечно-сосудистых событий у этих людей может быть недооценен (новая рекомендация 2011 года).

#### **Мониторинг терапии и целевые показатели АД**

- Для оценки ответа на проводимое медикаментозное лечение или изменение образа жизни пациентам, у которых отмечается «эффект белого халата», в дополнение к клиническому измерению АД рекомендуют АМАД или ДМАД (новая рекомендация 2011 года).

#### **Выбор антигипертензивной терапии**

Пациентам в возрасте 80 лет и старше следует назначать те же антигипертензивные препараты, что и лицам в возрасте 55–80 лет, принимая во внимание имеющиеся сопутствующие заболевания (новая рекомендация 2011 года).

#### **Лечение, шаг 1**

- Первым шагом в медикаментозном лечении пациентов в возрасте 55 лет и старше, а также пациентов африканского или карибского происхождения любого возраста является препарат из группы блокаторов кальциевых каналов (БКК) (новая рекомендация 2011 года).
- Если планируется назначение диуретиков или изменение режима терапии этими препаратами, следует предпочесть традиционным тиазидным диуретикам (гидрохлортиазид, бендрофлуметиазид) тиазидоподобные, такие как хлорталидон (12,5–25,0 мг один раз в день) или индапамид (1,5 мг замедленного высвобождения или 2,5 мг 1 раз в день) (новая рекомендация 2011 года).
- Пациентам, у которых на фоне лечения бендрофлуметиазидом или гидрохлортиазидом АД стабильно и хорошо контролируется, следует продолжать терапию (новая рекомендация 2011 года).

#### **Лечение, шаг 4**

- Для лечения резистентной гипертензии (шаг 4):
- Подумать о назначении дополнительной терапии диуретиком – спиронолактоном в низкой дозе (25 мг 1 раз в день), если уровень калия в крови 4,5 ммоль/л или ниже. С особой осторожностью назначают лицам с пониженной расчетной скоростью клубочковой фильтрации, так как у них повышен риск развития гиперкалиемии.
- Следует думать об использовании высоких доз тиазидоподобных диуретиков, если уровень калия в крови превышает 4,5 ммоль/л (новая рекомендация 2011 года).

### **3. Полный список рекомендаций**

1. Медицинские работники, которые проводят измерения АД, должны быть адекватно обучены, а их навыки следует периодически проверять.
2. Так как автоматизированные устройства могут неточно измерять АД, а также в ситуациях, когда отме-

чается нерегулярный пульс (например, вследствие фибрилляции предсердий), следует пальпировать пульс на лучевой и плечевой артериях, прежде чем измерять АД; если имеется аритмия, то измерять АД следует вручную методом аускультации на плечевой артерии (новая рекомендация 2011 года).

3. Медицинские работники должны удостовериться, что приборы для измерения АД проверены, исправны и регулярно калибруются в соответствии с инструкциями производителя (список сертифицированных устройств для измерения АД доступен на сайте Британского общества гипертензии – [www.bhsoc.org](http://www.bhsoc.org)).

4. Когда проводится измерение АД в клинике или дома, следует создать спокойную обстановку; пациент должен спокойно сидеть, руку следует вытянуть и обеспечить ей опору (новая рекомендация 2011 года).

5. Если применяется автоматизированное устройство для измерения АД, убедитесь, что оно исправно и что для данного пациента используется манжетка нужного размера.

6. Пациентам с симптомами постуральной гипотензии (падение или постуральное головокружение):

- измерять АД следует либо лежа, либо сидя;
- повторно проведите измерение АД хотя бы через минуту после того, как пациент находился в положении стоя (рекомендация 2004 года, дополненная в 2011 году).

7. Если систолическое АД уменьшается на 20 мм рт.ст. или более, когда пациент стоит:

- следует пересмотреть назначенные препараты;
- произвести последовательные измерения АД в положении пациента стоя;
- подумать о направлении к специалисту, если симптомы постуральной гипотензии сохраняются (рекомендация 2004 года, дополненная в 2011 году).

8. При постановке диагноза гипертензии измерения АД следует проводить на обеих руках:

- если разница в результатах измерения превышает 20 мм рт.ст., повторите измерение;
- если разница в 20 мм рт.ст. и более сохраняется при втором измерении, то последующие измерения следует повторить на той руке, где получены более высокие значения (новая рекомендация 2011 года).

9. Если при клиническом измерении АД получены показатели 140/90 мм рт.ст. или выше, предложите АМАД для подтверждения диагноза гипертензии (новая рекомендация 2011 года).

10. Если пациенту не может быть произведено АМАД, то ДМАД является подходящей альтернативой для подтверждения диагноза гипертензии (новая рекомендация 2011 года).

11. Если у пациента тяжелая гипертензия, следует начать медикаментозное лечение немедленно, не дожидаясь результатов АМАД или ДМАД (новая рекомендация 2011 года).

12. Пока ожидается подтверждение диагноза гипер-



тензии, следует провести обследования, направленные на выявление поражений органов-мишеней (таких как гипертрофия левого желудочка, хроническая патология почек и гипертензивная ретинопатия), и дать формальную оценку кардиоваскулярного риска с помощью соответствующих инструментов (новая рекомендация 2011 года).

13. Если диагноз АГ не подтверждается, но имеются признаки поражения органов-мишеней (гипертрофия левого желудочка, альбуминурия или протеинурия), следует думать о проведении обследований, направленных на выявление других причин поражения органов-мишеней (новая рекомендация 2011 года).

14. Если диагноз АГ не подтверждается, следует измерять АД пациента в условиях клиники по крайней мере каждые 5 лет или еще чаще, если показатели клинического измерения АД близки к 140/90 мм рт.ст. (новая рекомендация 2011 года).

15. Когда для подтверждения диагноза гипертензии применяют АМАД, следует удостовериться, что каждый час в обычное время бодрствования (например, с 8 до 22 часов) проводится хотя бы 2 измерения АД. Для постановки диагноза гипертензии следует использовать среднее значение хотя бы 14 измерений, полученных в обычное время бодрствования (новая рекомендация 2011 года).

16. Когда для подтверждения диагноза гипертензии применяют мониторинг ДМАД, следует убедиться:

- что для регистрации АД проводят два последовательных измерения с интервалом не менее 1 минуты в положении сидя;
- АД измеряют два раза в день, в идеале утром и вечером;
- регистрацию показателей АД проводят хотя бы 4 дня, идеально – 7 (рекомендация 2004 года, дополненная в 2011 году).

Для подтверждения диагноза АГ не принимайте во внимание показатели первого дня – используйте среднее значение измерений, проведенных в течение остальных дней (новая рекомендация 2011 года).

17. Направьте пациента к специалисту в тот же день:

- если отмечается злокачественная гипертензия, то есть если АД обычно выше 180/110 мм рт.ст. и имеются признаки отека диска зрительного нерва и/или ретинальных кровоизлияний, или
- подозревается феохромоцитома (лабильная или постуральная гипотензия, головная боль, сильное сердцебиение, бледность и обильное потоотделение) (рекомендация 2004 года, дополненная в 2011 году).

18. Подумать о необходимости обследования у специалиста при наличии признаков и симптомов, указывающих на вторичный генез гипертензии.

Рекомендации NICE в отношении диагностики и лечения хронической патологии почек смотрите в разделе «Хроническая патология почек» (клинические рекомендации NICE 73, 2008) (рекомендация 2004 года, дополненная в 2011 году).

19. Следует использовать формальную оценку сер-

дечно-сосудистого риска для того, чтобы обсуждать прогноз и медицинские перспективы у пациентов с гипертензией – в отношении как повышения АД, так и модифицируемых факторов риска.

20. Оценку сердечно-сосудистого риска следует проводить в соответствии с рекомендациями по выявлению и оценке кардиоваскулярных факторов риска, о чем идет речь в разделе «Влияние на липидный профиль» (клиническая рекомендация NICE 67) (для расчета кардиоваскулярного риска должны применяться результаты клинического измерения АД).

21. Всем пациентам с гипертензией следует рекомендовать:

- тест на определение белка в моче с определением соотношения альбумин/креатинин и тест на гематурию (тест-полоска);
- взять образец крови для определения гликемии, электролитов, креатинина, расчетного показателя скорости клубочковой фильтрации, общего сыровоточного холестерина и холестерина липопротеидов высокой плотности;
- осмотр глазного дна на предмет наличия гипертензивной ретинопатии;
- организовать регистрацию электрокардиограммы в 12 отведениях.

22. Назначить антигипертензивное лечение пациентам младше 80 лет с гипертензией 1-й степени, у которых отмечаются следующие состояния:

- поражение органов-мишеней;
- диагностированная кардиоваскулярная патология;
- заболевание почек;
- диабет;
- 10-летний кардиоваскулярный риск  $\geq 20\%$  (новая рекомендация 2011 года).

23. Предложить антигипертензивную терапию пациентам любого возраста с гипертензией 2-й степени (новая рекомендация 2011 года).

24. Лицам с гипертензией 1-й степени в возрасте до 40 лет, у которых нет поражения органов-мишеней, кардиоваскулярной и почечной патологии, диабета, рекомендуют пройти обследование у специалиста на предмет наличия вторичных причин гипертензии и более детальное обследование для оценки потенциального повреждения органов-мишеней. Это связано с тем, что при оценке 10-летнего кардиоваскулярного риска пожизненный риск развития сердечно-сосудистых событий у этих людей может быть недооценен (новая рекомендация 2011 года).

25. Для мониторинга ответа на антигипертензивную терапию препаратами или модификацию образа жизни следует использовать данные клинического измерения АД (новая рекомендация 2011 года).

26. Для оценки ответа на проводимое медикаментозное лечение или изменение образа жизни пациентам, у которых отмечается «эффект белого халата», в дополнение к клиническому измерению АД рекомендуют АМАД или ДМАД (новая рекомендация 2011 года).

27. Целевым уровнем АД для лиц в возрасте менее 80 лет, страдающих гипертензией и получающих лечение,

## КЛИНИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

является показатель  $< 140/90$  мм рт.ст. (новая рекомендация 2011 года).

28. Целевым уровнем АД для лиц в возрасте 80 лет и старше, страдающих гипертензией и получающих лечение, является показатель  $< 150/90$  мм рт.ст. (новая рекомендация 2011 года).

29. Когда для оценки эффективности лечения применяется АМАД или ДМАД (например, у пациентов с «эффектом белого халата» или у тех, кто предпочел мониторировать давление дома), средним целевым АД в обычное время бодрствования является:

- менее 135/85 мм рт.ст. у лиц в возрасте менее 80 лет;
- менее 145/85 мм рт.ст. у лиц в возрасте старше 80 лет (новая рекомендация 2011 года).

Рекомендации NICE по профилактике ожирения и кардиоваскулярной патологии смотрите в разделах «Ожирение» (рекомендации NICE 43, 2006) и «Профилактика кардиоваскулярных заболеваний на популяционном уровне» (рекомендации по общественному здравоохранению NICE 25, 2010).

30. Следует первоначально рекомендовать меры по модификации образа жизни, что также касается пациентов, которые проходят обследование и получают лечение.

31. Следует осведомиться о диете пациента и объеме его физических нагрузок, так как здоровая диета и регулярные физические нагрузки могут снижать АД. Предложите адекватные рекомендации или письменные, звуковые и видеоматериалы с целью способствовать изменению образа жизни.

32. Релаксационные методы лечения могут приводить к снижению АД. Пациенты могут соблюдать их в рамках проводимого лечения. Однако в настоящее время не рекомендуется рутинное применение этих методов на этапе первичной помощи.

33. Следует оценить количество потребляемого алкоголя и рекомендовать пациенту употреблять меньше, если он пьет много, так как эта мера способствует снижению АД.

34. Не поощрять чрезмерное употребление кофе и прочих богатых кофеином продуктов.

35. Рекомендуется стимулировать пациентов потреблять меньше натрия посредством уменьшения или замещения употребления пищевой соли, так как это может приводить к снижению АД.

36. Не предлагать пищевые добавки кальция, магния или калия в качестве средств, способных снизить АД.

37. Лучшие современные доказательства не свидетельствуют о том, что добавки, содержащие кальций, калий или магний, понижают АД.

38. Рекомендуйте курящим пациентам бросить курить и помогите им в этом.

39. Типичным подходом в исследованиях, в которых пациентов мотивировали изменить образ жизни или бросить курить, являлась работа в группах. Проинформируйте пациентов о местных инициативах, например об организациях (клубах), которые обеспечивают поддержку и благоприятствуют ведению здорового образа жизни.

40. По возможности рекомендуйте лечение препаратами, которые следует принимать 1 раз в день.

41. Назначайте соответствующие препараты с адекватной стоимостью.

42. Пациентам с изолированной систолической гипертензией (систолическое АД 160 мм рт.ст. или выше) рекомендуйте те же препараты, что и пациентам с повышенным систолическим и диастолическим АД.

43. Пациентам в возрасте 80 лет и старше назначайте те же антигипертензивные препараты, что и лицам в возрасте 55–80 лет, принимая во внимание любые сопутствующие заболевания (новая рекомендация 2011 года).

44. Предлагайте антигипертензивные препараты женщинам детородного возраста в соответствии с рекомендациями по ведению беременности и кормлению грудью при хронической гипертензии – раздел «Гипертензия при беременности» (клинические рекомендации NICE 107).

45. В качестве первоочередного антигипертензивного лечения пациентам в возрасте до 55 лет следует назначать ингибитор ангиотензинпревращающего фермента (ИАПФ) или недорогой блокатор рецепторов ангиотензина (БРА). Если назначенный ИАПФ не переносится (например, из-за кашля), рекомендуется перейти на недорогой БРА.

46. В лечении гипертензии не следует сочетать ИАПФ и БРА (новая рекомендация 2011 года).

47. Первым шагом в медикаментозном лечении пациентов в возрасте 55 лет и старше, а также пациентов африканского или карибского происхождения любого возраста является назначение препарата из группы БКК. Если он не подходит (например, из-за отеков или непереносимости либо при наличии признаков сердечной недостаточности или высокого риска ее развития), предложите тиазидоподобный диуретик (новая рекомендация 2011 года).

48. Если планируется назначение диуретиков или изменение режима терапии этими препаратами, следует предпочесть традиционным тиазидным диуретикам (гидрохлортиазид, бендрофлуметиазид) тиазидоподобные, такие как хлорталидон (12,5–25,0 мг один раз в день) или индапамид (1,5 мг медленного высвобождения или 2,5 мг 1 раз в день) (новая рекомендация 2011 года).

49. Пациентам, у которых на фоне лечения бендрофлуметиазидом или гидрохлортиазидом АД стабильно и хорошо контролируется, следует продолжать терапию (новая рекомендация 2011 года).

50.  $\beta$ -блокаторы не являются предпочтительными препаратами для лечения гипертензии. Однако их применение следует рассматривать у молодых людей, в частности:

- при непереносимости или наличии противопоказаний к ИАПФ и БРА, или
- у женщин детородного возраста, или
- у лиц с признаками повышенной симпатической активности.

51. Если инициирована терапия б-блокатором и требуется второй препарат, то тиазидоподобному диуретику следует предпочесть БКК, с тем чтобы снизить риск развития диабета.

52. Если первоочередное лечение не позволяет добиться контроля АД, перейдите ко второму шагу и назначьте БКК в сочетании либо с ИАПФ, либо с БРА (выбирайте недорогой БРА) (новая рекомендация 2011 года).

53. Если БКК не подходит в качестве средства второго шага лечения, например, из-за отеков или непереносимости, или если имеется сердечная недостаточность или высокий риск ее развития, предложите тиазидоподобный диуретик (новая рекомендация 2011 года).

54. У пациентов африканского и карибского происхождения БРА следует предпочитать ИАПФ и сочетать его с БКК (новая рекомендация 2011 года).

55. Прежде чем переходить к 3-му шагу лечения, убедитесь, что терапия второго шага является оптимальной и принимается в наилучших переносимых дозах (новая рекомендация 2011 года).

56. Если необходимо лечение тремя препаратами, то следует использовать комбинацию ИАПФ или БРА, БКК и тиазидоподобного диуретика.

57. В случае когда данные клинического измерения АД превышают 140/90 мм рт.ст. после лечения оптимальными и наилучшим образом переносимыми дозами ИАПФ или БРА в сочетании с БКК и диуретиком, следует рассматривать гипертензию как резистентную и решать вопрос о назначении четвертого препарата и/или консультироваться с экспертом (новая рекомендация 2011 года).

58. Для лечения резистентной гипертензии (шаг 4):

- подумать о назначении дополнительной терапии диуретиком – спиронолактоном в низкой дозе (25 мг 1 раз в день), если уровень калия в крови 4,5 ммоль/л или ниже. С особой осторожностью назначают лицам со сниженной расчетной скоростью клубочковой фильтрации, так как у них повышен риск развития гиперкалиемии.
- подумать о повышении дозы тиазидоподобных диуретиков, если уровень калия крови превышает 4,5 ммоль/л (новая рекомендация 2011 года).

59. При назначении последующей терапии резистентной гипертензии диуретиком (шаг 4) следует мониторировать уровень натрия и калия в крови, а также почечную функцию не реже чем раз в месяц и затем повторять по потребности (новая рекомендация 2011 года).

60. Если дальнейшая терапия резистентной гипертензии диуретиком (шаг 4) непереносима, противопоказана или неэффективна, следует думать о назначении а- или б-блокатора (новая рекомендация 2011 года).

61. Если АД остается неконтролируемым на фоне оптимальной терапии четырьмя препаратами в мак-

симально переносимых дозах, то следует обратиться к эксперту, если это еще не было сделано (новая рекомендация 2011 года).

62. Обеспечьте пациентов адекватными рекомендациями и материалами о пользе препаратов и нежелательных побочных эффектах, которые могут иметь место, чтобы помочь им сделать осознанный информированный выбор.

63. Люди по-разному относятся к гипертензии, а также к опыту лечения. Информирование пациента об организациях (клубах, собраниях), которые проводят информационные форумы с целью поделиться мнениями и информацией, может быть полезным.

64. Ежегодно пересматривайте результаты проводимого лечения, оценивая АД, обеспечивая пациентов поддержкой, обсуждая их образ жизни, симптомы и препараты.

65. Так как доказательные данные о вмешательствах, направленных на повышение приверженности к лечению, неубедительны, следует принимать меры, направленные на преодоление практических проблем, связанных с плохой приверженностью к лечению, когда в этом возникает необходимость. Цель вмешательства должна соответствовать потребности. Эти меры могут включать:

- запись пациентом данных о приеме препарата;
- поощрение пациентов следить за своим состоянием;
- упрощение режима дозирования препаратов;
- использование альтернативных систем упаковки с несколькими отделами («мультикомпарментные») (эта рекомендация взята из раздела «Приверженность к препаратам», клиническая рекомендация NICE 76) (новая рекомендация 2011 года).

#### 4. Ключевые рекомендации для будущих исследований

##### Следует определить:

1. Какие автоматические измерители АД подходят пациентам с гипертензией и фибрилляцией предсердий?
2. Какой метод оценки пожизненного риска сердечно-сосудистых событий и влияния терапевтических интервенций является наиболее точным у лиц в возрасте младше 40 лет, страдающих гипертензией?
3. Каковы адекватные пороговые показатели для интервенций у лиц младше 40 лет, страдающих гипертензией?
4. Улучшает ли неофисное измерение АД (АМАД или ДМАД) ответ на лечение у взрослых с первичной гипертензией?
5. Каково оптимальное систолическое АД у лиц с леченой гипертензией?
6. Какое лечение (диуретик или другие препараты 4-го шага терапии) является наиболее клинически и экономически эффективным у взрослых лиц с гипертензией?

Перевод Константина Кремца



# Исследование эффективности, безопасности и влияния на функциональное состояние эндотелия гиполипидемической терапии аторвастатином у больных ишемической болезнью сердца, перенесших чрескожные коронарные вмешательства



Мальгина М.П., Игнатъева О.И.\*, Морошкина Н.В.\*, Скоробогатова Ю.В., Недошивин А.О.\*, Беркович О.А.\*  
ФГУ НИИ кардиологии им. В.А. Алмазова Росздрава, Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени акад. И.П. Павлова

**Сердечно-сосудистые заболевания атеросклеротического генеза и их осложнения – главная причина смертности и инвалидизации населения в большинстве стран мира, включая Российскую Федерацию [3; 5]. Наиболее распространенными осложнениями атеросклероза являются инфаркт миокарда (ИМ), ишемический инсульт и гангрена нижних конечностей.**

Широкое применение статинов – ингибиторов 3-гидрокси-3-метилглутарил коэнзим А редуктазы (ГМГ-КоА-редуктазы) обусловлено массивной доказательной базой, подтвердившей эффективность влияния препаратов не только на параметры липидного обмена, но и выявившей «нелипидные» (плейотропные) действия статинов. Плейотропные или дополнительные эффекты гиполипидемической терапии (ГЛТ) статинами связаны, прежде всего, с положительным влиянием на функцию эндотелия (ФЭ). К эндотелий-зависимому действию статинов относятся [1; 7]:

- снижение активности восстановленной никотинамидадениндинуклеотид-

оксидазы, что приводит к уменьшению окислительно-го стресса;

- уменьшение синтеза эндотелина-1;
- снижение экспрессии рецепторов ангиотензина-I (AT I);
- снижение экспрессии тканевого активатора плазминогена, повышение экспрессии ингибитора активатора плазминогена и, как следствие, уменьшение риска тромбозов;
- увеличение активности NO-синтетазы с улучшением вазодилатирующей ФЭ;
- влияние на процессы дифференцировки эндотелиальных клеток и улучшение процессов неоваскуляриза-

ции и реэндотелизации сосудов;

- уменьшение экспрессии адгезивных молекул и подавление процесса воспаления;
- ингибирование процесса апоптоза. Снижение уровня холестерина липопротеинов низкой плотности (ХС ЛНП) в комплексе с улучшением ФЭ приводит к замедлению развития атеросклероза.

Окисленные ЛНП нарушают ФЭ и ведут к активации его клеток. Статины нивелируют эти эффекты за счет снижения уровня циркулирующих окисленных ЛНП, а также за счет прямого действия на эндотелиальные клетки, что приводит к увеличе-

нию активности NO-синтазы, подавлению экспрессии вазоконстрикторных агентов и снижению продукции реактивных окислительных субстанций [1; 7].

Аторвастатин – синтетический статин, который в настоящее время хорошо изучен во многих международных исследованиях и доказал свою эффективность [6; 9; 10]. Действие препарата оценивалось при остром коронарном синдроме [11; 12], у пациентов с сахарным диабетом (СД) [10]. В настоящее время проводится ряд исследований по применению препарата у больных без гиперлипидемии (ГЛП). В выполненных работах, благодаря высокой активности препарата, был достигнут и поддерживался существенно более низкий уровень ХС ЛНП, чем в длительных испытаниях других ингибиторов ГМК-КоА-редуктазы. В них впервые удалось сравнить эффективность и безопасность различных режимов ГЛТ [2]. Аторвастатин не только эффективно снижает уровень липидов, но вызывает благоприятные изменения сосудистой стенки, т.е. оказывает не только гиполипидемическое, но и антиатеросклеротическое действия [8].

В настоящем исследовании оценивалась эффективность аторвастатина (Торвакард, ЗЕНТИВА, Чешская Республика) у пациентов с ишемической болезнью сердца (ИБС), перенесших операцию реваскуляризации миокарда методом коронарной ангиопластики (КАП) со стентированием. Этим пациентам показан постоянный, регулярный прием статинов с жестким контролем биохимических показателей липидного обмена с целью достижения целевого уровня ХС ЛНП более низкого, чем в общей популяции. Необходимо достижение оптимального уровня ЛНП  $\leq 2,5$  ммоль/л для снижения риска прогрессирования атеросклероза и, как следствие, умень-

шения количества повторных госпитализаций и хирургических вмешательств [3; 5].

### Цель исследования

Изучить липидные и плеiotропные эффекты аторвастатина, его влияние на показатели липидного обмена, ФЭ у больных ИБС, перенесших реваскуляризацию миокарда методом чрескожных коронарных вмешательств.

В задачи исследования входили:

- оценка динамики показателей липидного профиля (ЛП) у больных ИБС, перенесших операцию коронарного шунтирования (КШ) или КАП, через 14 и 26 недель терапии препаратом Торвакард в дозе 20 мг/сут.
- изучение влияния аторвастатина на ФЭ сосудов – эндотелий-зависимую вазодилатацию (ЭЗВД) плечевой артерии (ПА) в пробе с реактивной гиперемией.

### Материал и методы

В исследование были включены 40 пациентов с ИБС, которым была выполнена КАП со стентированием. Критериями включения в исследование послужили: первичная ГЛП с уровнем общего ХС (ОХС)  $>4,5$  ммоль/л, ХС ЛНП  $>2,5$  ммоль/л, триглицеридов (ТГ)  $\leq 3,5$  ммоль/л. Обязательными условиями были возраст пациентов  $\geq 18$  лет и информированное согласие на участие в исследовании.

Не участвовали в исследовании следующие категории больных:

- лечившиеся в предшествующие периоды ингибиторами ГМК-КоА-редуктазы ( $< 1$  месяца до включения в исследование);
- отмечавшие непереносимость ингибиторов ГМК-КоА-редуктазы в анамнезе, а также имевшие противопоказания к назначению

этой группы препаратов;

- перенесшие острое нарушение мозгового кровообращения в течение последних 3 месяцев;
- с нарушением функции почек (уровень креатинина  $< 0,13$  ммоль/л);
- с заболеваниями печени, сопровождающимися повышением печеночных ферментов – аланинаминотрансферазы и аспартатаминотрансферазы (АЛТ и АСТ) в 2 раза по сравнению с нормой;
- с повышением креатининфосфокиназы (КФК) в 5 раз по сравнению с нормой;
- с выраженным ожирением – индекс массы тела (ИМТ)  $> 35$ ;
- с алкогольной и лекарственной зависимостью;
- с потенциальной возможностью беременности ЭЗВД оценивалась в пробе с реактивной гиперемией.

Среди участников исследования: 12 женщин и 28 мужчин, в дальнейшем один больной был исключен из анализа результатов в связи с семейной ГЛП. Только в одном случае прием препарата был прекращен по медицинским показаниям вследствие индивидуальной непереносимости, выражавшейся в появлении петехиальной сыпи. Средний возраст пациентов на момент включения в исследование составил  $58 \pm 8,5$  лет. Большинство пациентов (31 из 40) после перенесенной операции продолжали активно работать и только 9 больных пенсионного возраста не работали, хотя отмечали более высокий уровень активности по сравнению с предоперационным периодом. На момент включения в исследование продолжительность ИБС составляла 1 месяц – 18 лет. 2 больных до КАП перенесли операцию КШ, 64,1% перенесли один и более ИМ. После КАП 12,8% имели клинический син-

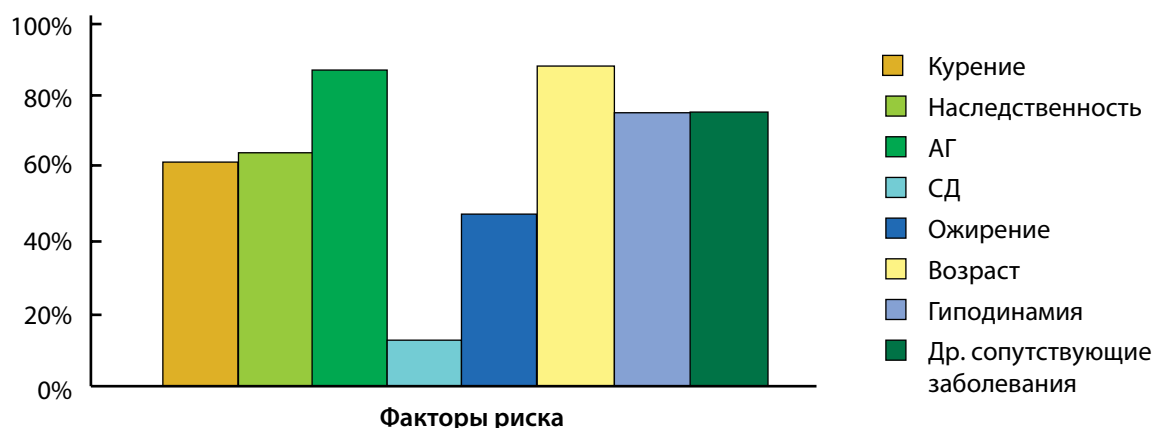


Рисунок 1. Распространенность ФР

дром стенокардии, у остальных пациентов болевой синдром отсутствовал. Все пациенты имели сочетание многих факторов риска (ФР), в т.ч.: 61,5% продолжали курить, у 64,1% отмеченотягощенный семейный анамнез по ИБС. Подавляющее большинство больных (87,2%) страдали артериальной гипертензией, у 12,8% диагностирован СД; практически у половины больных (46,2%) было ожирение разной степени выраженности. Средний рост пациентов составил  $170,7 \pm 9,3$  см, средний вес  $83,2 \pm 15,1$  кг, ИМТ  $28,4 \pm 4,1$  кг/м<sup>2</sup>. 87,2% пациентов относились к возрастной группе > 55 и 45 лет для мужчин и женщин, соответственно. Малоподвижный образ жизни вели > 74% исследуемых. У 74,4% ИБС сочеталась с патологией желудочно-кишечного тракта, почек, легких, эндокринной системы (рис. 1).

Все пациенты получали комбинированную антигипертен-

зивную, антиангинальную, анти-тромботическую терапию. 97,7% лечились  $\beta$ -адреноблокаторами, 7,7% – нитратами, 12,8% – антагонистами рецепторов к АТ II, 46,2% – блокаторами кальциевых каналов, 23,1% – диуретиками, 79,5% – ингибиторами ангиотензин-превращающего фермента, 5,1% – антигипертензивными препаратами центрального действия, 100% больных получали антитромботическую терапию аспирином и клопидогрелем.

Все пациенты группы наблюдения соблюдали режим приема Торвакарда в течение 26 недель и придерживались гипохолестеринемической диеты.

ФЭ оценивалась по результатам пробы с реактивной гиперемией. Определялся диаметр левой ПА исходно и после 90 сек. компрессии. По формуле рассчитывался показатель ЭЗВД.

Выполняли ультразвуковое исследование сонных артерий с

измерением толщины комплекса интима-медиа (ТИМ) исходно и через 26 недель после начала терапии Торвакардом.

Дизайн исследования представлен в таблице 1.

Сбор, хранение и обработка результатов исследований осуществлялись на основе базы данных, реализованной с помощью пакета прикладных программ Microsoft Excel-2000 для операционной системы Microsoft Windows-98 (фирма «Microsoft», США). Были использованы методы вариационной статистики с выведением среднего значения квадратичной ошибки и расчетом критерия достоверности t по Стьюденту. Этот критерий позволяет судить о достоверности различий совокупностей со сравнительно небольшим числом вариантов. Достоверными считали такие различия, при которых вероятность нулевой гипотезы не превышает 0,05 ( $p < 0,05$ ).

Таблица 1. Дизайн исследования

Неделя исследования	0	2	14	26
Визит	1 визит	2 визит	3 визит	4 визит
Липидограмма	+	+	+	+
Б/х анализ крови: АЛТ, АСТ, КФК	+	+	+	+
ЭЗВД		+		+
Осмотр больных	+	+	+	+



# ТОРВАКАРД

## АТОРВАСТАТИН



# Цель достижима!

### Торговое название

ТОРВАКАРД

### Международное непатентованное название

Аторвастатин

### Фармакотерапевтическая группа

Гиполипидемическое средство. Ингибиторы ГМГ-КоА-редуктазы

### Лекарственная форма

Таблетки, покрытые оболочкой 10 мг, 20 мг, 40 мг

### Показания к применению

- в качестве дополнения к диете для снижения повышенного содержания общего холестерина, холестерина ЛПНП, аполипопротеина В, и триглицеридов у пациентов с первичной гиперхолестеринемией, включая семейную гиперхолестеринемию (гетерозиготная форма) или с комбинированной (смешанной) гиперлипидемией (соответствующей типам IIa и IIb по классификации Фредриксона), когда диета и другие нефармакологические методы лечения оказываются недостаточно эффективными
- для снижения содержания общего холестерина и холестерина ЛПНП у пациентов с гомозиготной семейной гиперхолестеринемией в качестве дополнения к другим видам гиполипидемической терапии (например, аферез ЛПНП), или если такие виды лечения недоступны
- профилактика сердечно-сосудистых заболеваний у пациентов, потенциально имеющих высокий риск первого кардиоваскулярного события, в качестве дополнительной терапии

### Способ применения и дозы

Перед применением препарата Торвакард пациенту следует назначить стандартную гиполипидемическую диету, которую он должен продолжать соблюдать в течение всего периода терапии Торвакардом. Во время всего периода лечения пациенты должны находиться под контролем врача. Дозу препарата подбирают индивидуально с учетом исходных уровней Х-ЛПНП, цели терапии и ответной реакции организма. Стандартная начальная доза составляет 10 мг один раз в сутки. Корректировка дозы должна проводиться с интервалами 4 недели или более. Максимальная доза составляет 80 мг один раз в сутки. Ежедневная доза Торвакарда принимается один раз в любое время дня с пищей или независимо от времени приема пищи.

### Первичная гиперхолестеринемия и комбинированная (смешанная) гиперлипидемия

Торвакард 10 мг один раз в сутки. Ответная реакция на терапию наблюдается в течение 2 недель, а максимальный терапевтический эффект обычно достигается в течение 4 недель. При длительной терапии этот эффект сохраняется.

### Гетерозиготная семейная гиперхолестеринемия

Пациентам следует начинать лечение с дозы Торвакарда 10 мг в сутки. При выборе дозы следует применять индивидуальный подход, и эти дозы следует корректировать каждые 4 недели до 40 мг в сутки. Затем, либо эта доза может быть увеличена до максимума - 80 мг в сутки, либо можно комбинировать с препаратами, усиливающими экскрецию желчи с 40 мг Торвакарда один раз в сутки.

### Гомозиготная семейная гиперхолестеринемия

Доза Торвакарда у пациентов с гомозиготной семейной гиперхолестеринемией составляет от 10 до 80 мг в сутки. Торвакард следует применять у этих пациентов в качестве дополнения к другим видам гиполипидемической терапии (например, аферез ЛПНП) или если данные виды терапии недоступны.

### Профилактика сердечно-сосудистых заболеваний

При первичной профилактике доза составляет 10 мг/сутки. Возможно, для достижения уровней холестерина (ЛПНП) в соответствии с рекомендациями врача, необходимо увеличить дозу.

**Побочные действия:** запор, метеоризм, диспепсия, тошнота, диарея, боль в эпигастриальной области, кожная сыпь, зуд, астения, бессонница, головная боль, головокружение, парестезии, гипестезии, миалгия,

артралгия, боль в груди, боль в спине, периферический отек. Редко: анорексия, рвота, тромбоцитопения, гипергликемия, гипогликемия, панкреатит, алоpecia, миалгия, периферическая невропатия, гепатит, холестатическая желтуха, крапивница, шум в ушах, миопатия, миозит, рабдомиолиз, импотенция, недомогание, увеличение массы тела. Очень редко: анафилаксия, повышение температуры тела, ангионевротический отек, буллезная сыпь (в т.ч. многоформная эритема, синдром Стивенса-Джонсона и токсический эпидермальный некролиз); повышение уровня серотонинных трансаминаз (ALT, AST).

### Противопоказания

Повышенная чувствительность к активному веществу или любому вспомогательному веществу препарата, активная форма заболевания печени или несбывшееся постоянное повышение уровня трансаминаз в сыворотке, в 3 раза превышающим верхнюю границу нормы, миопатия, беременность и период лактации; женщины детородного возраста, не применяющие надежные противозачаточные меры.

### Лекарственные взаимодействия

Риск развития миопатии во время лечения ингибиторами ГМГ-КоА-редуктазы повышается при совместном приеме с циклоспорином, производными фибровой кислоты, макролидами, в том числе с эритромицином, противогрибковыми препаратами группы азолов, или нифедипином, в редких случаях это приводит к рабдомиолизу с нарушением функции почек на фоне миоглобинурии. Следовательно, следует тщательно рассчитывать пользу и риск одновременного приема препаратов.

Торвакард метаболизируется цитохромом P450 3A4. Лекарственное взаимодействие возможно, когда Торвакард применяется с ингибиторами цитохрома P450 3A4 (например, с циклоспорином, макролидами, в том числе с эритромицином и кларитромицином, нефазодолом, противогрибковыми препаратами группы азолов, в том числе с итраконазолом и ингибиторами протеазы HIV). Совместный прием препаратов может привести к повышению Торвакарда в плазме крови. Следовательно, следует применять специальные меры предосторожности, когда Торвакард используется в комбинации с данными лекарственными средствами.

Торвакард и метаболиты Торвакарда являются субстратами Р-гликопротеина. Ингибиторы Р-гликопротеина (например, циклоспорины) могут увеличить биодоступность Торвакарда.

Совместный прием Торвакарда 10 мг один раз в сутки и эритромицина (500 мг четыре раза в сутки), или Торвакарда 10 мг один раз в сутки и кларитромицина (500 мг два раза в сутки), известными ингибиторами цитохрома P450 3A4, был связан с повышением концентрации Торвакарда в плазме.

Одновременное применение Торвакарда 40 мг и итраконазола 200 мг в сутки приводит к трехкратному увеличению площади под кривой Торвакарда.

Совместный прием Торвакарда и ингибиторов протеазы, связан с повышением концентрации Торвакарда в плазме.

Влияние индукторов цитохрома P450 3A4 (например, рифампицина или фенитоина) на Торвакард неизвестно.

Риск миопатии, вызванной Торвакардом, может увеличиться при совместном приеме Торвакарда с производными фибровой кислоты. Согласно результатам исследований in vitro, метаболический путь Торвакарда путем глюкуронидации ингибируется гемфиброзилом, что может привести к повышению концентрации Торвакарда в плазме.

Совместное применение многократных доз дигоксина и 10 мг Торвакарда не оказывает влияния на равновесные концентрации дигоксина в плазме. Однако концентрации дигоксина увеличиваются приблизительно на 20% после приема с 80 мг Торвакарда в сутки. Это взаимодействие можно объяснить ингибированием мембранного транспортного белка, Р-гликопротеина. Следует надлежащим образом контролировать пациентов, принимающих дигоксин.

Совместное применение Торвакарда с пероральными противозачаточными средствами приводит к повышению концентрации норгестрела и этинилэстрадиола. Эти повышенные концентрации следует учитывать при выборе доз пероральных противозачаточных средств.

При одновременном приеме колестилола с Торвакардом концентрация Торвакарда и его активных метаболитов в плазме ниже (примерно на 25%). Однако липидные эффекты были выше, когда препараты принимались совместно, чем когда они принимались по отдельности.

Совместное применение Торвакарда и антацидной суспензии, содержащей гидроксиды магния и алюминия, снижает концентрацию Торвакарда и его активных метаболитов в плазме примерно на 35%; однако, сниженные уровни Х-ЛПНП не изменяются.

Совместное применение Торвакарда и варфарина вызывает незначительное сокращение протромбинового времени в течение первых дней приема доз, которое возвращается к норме в течение 15 дней лечения.



# ТОРВАКАРД

## АТОРВАСТАТИН

# Цель достижима!

Торвакардом. Тем не менее, следует внимательно следить за пациентами, принимающими варфарин, когда к терапии добавляется Торвакард.

Совместный прием многократных доз Торвакарда и фенитоина продемонстрировал незначительный эффект в клиренсе фенитоина.

Было проведено исследование взаимодействия симvastина с Торвакардом: никакого взаимодействия выявлено не было.

Фармакокинетика Торвакарда в устойчивом состоянии не изменилась при совместном применении Торвакарда 80 мг и амлодипина 10 мг.

### Другие:

В клинических исследованиях, когда Торвакард принимался с противогипертензивными или гипогликемическими средствами никаких клинически значимых взаимодействий не было обнаружено.

### Особые указания

Функциональные печеночные тесты следует проводить до начала терапии, а впоследствии периодически. Пациентам, у которых имеются какие-либо симптомы поражения печени, следует провести функциональные печеночные тесты. Пациентам, у которых повышается уровень трансаминаз, следует контролировать до тех пор, пока нарушение (и) не разрешится. Если повышение уровня трансаминаз в 3 раза выше верхней границы нормы продолжается, рекомендуется снизить дозу или отменить Торвакард. Торвакард следует с осторожностью применять у пациентов, потребляющих чрезмерное количество алкогольных напитков или имеющих заболевания печени в анамнезе.

Торвакард, так же как и другие ингибиторы ГМГ-КоА-редуктазы, может в редких случаях влиять на скелетные мышцы и вызывать миалгию, миозит и миопатию, которые могут прогрессировать до рабдомиолиза, заболевания, потенциально угрожающего жизни, характеризующегося явно повышенным уровнем креатинфосфокиназы (в 10 раз выше верхней границы нормы), миоглобинурией и миоглобинурией, что может привести к развитию почечной недостаточности.

Торвакард следует с осторожностью назначать пациентам с предрасполагающими факторами развития рабдомиолиза. Уровень креатинфосфокиназы (КФК) до начала статиновой терапии следует измерять в следующих ситуациях: почечная недостаточность; гипотиреоз; наследственные мышечные расстройства в личном или семейном анамнезе; случай мышечной токсичности, вызванной статинами или фибратом в анамнезе; заболевание печени в анамнезе или употребление алкогольных напитков в значительном количестве.

У пациентов пожилого возраста (возраст > 70 лет), необходимость этого измерения следует рассматривать с учетом наличия других предрасполагающих факторов развития рабдомиолиза.

В таких ситуациях, риск лечения следует рассматривать относительно возможной пользы, и рекомендуется проводить клинический мониторинг. Терапию не следует начинать, если уровни КФК значительно выше (в 5 раз выше верхней границы нормы) нормы.

Не следует измерять уровень креатинфосфокиназы (КФК) после интенсивной физической нагрузки или при наличии вероятной альтернативной причины повышения КФК, так как это усложняет интерпретацию значений. Если уровни КФК значительно превышают исходный уровень (в 5 раз выше верхней границы нормы), для подтверждения результата следует повторить исследования спустя 5–7 дней.

### В период лечения

Следует предупредить пациентов, о необходимости немедленно сообщать: о возникновении мышечной боли, судорогах или слабости, особенно, если они сопровождаются недомоганием или лихорадкой.

Если эти симптомы возникали в период лечения Торвакардом, то следует измерить уровни КФК. Если выявление уровня значительно повышено, лечение нужно прекратить.

Если мышечные симптомы тяжелые и вызывают внезапный дискомфорт, если уровень КФК в 5 и более раз превышает верхнюю границу нормы, следует рассмотреть вопрос о прекращении лечения.

Если симптомы переходящие, и уровни КФК возвращаются к норме, следует рассмотреть вопрос о повторном применении Торвакарда или применении альтернативного статина при низких дозах и тщательном мониторинге.

Терапию Торвакардом следует отменить:

- если произошло клинически значимое повышение уровня КФК ( $> 10 \times \text{ВГН}$ );
- установлен диагноз – рабдомиолиз, или имеются подозрения на его наличие.

Риск развития рабдомиолиза повышается в случае приема Торвакарда совместно с препаратами: цикло-спорином, эритромицином, кларитромицином, итраконазолом, ветоконазолом, нефазодолом, ниадином, гемфиброзилом, другие производные фиброевой кислоты или ингибиторы HMG-протеазы.

Препарат содержит моногидрат лактозы. Пациенты с редкими наследственными нарушениями переносимости галактозы, лактазной недостаточностью Лаппа, глюкозо-галактозной мальабсорбцией не должны принимать этот препарат.

Грейпфрутовый сок содержит один или более одного компонентов, которые ингибируют CYP3A4, что может увеличить плазменные концентрации лекарственных препаратов, метаболизируемых с помощью CYP3A4. Поэтому одновременное применение большого количества грейпфрутового сока и Торвакарда не рекомендуется.

### Дозировка у пациентов с почечной недостаточностью

Заболевания почек не оказывают никакого влияния на концентрацию Торвакарда в плазме и на липидные эффекты Торвакарда; следовательно, корректировки дозы не требуется.

### Применение у пациентов пожилого возраста

Эффективность и безопасность препарата у пациентов старше 70 лет при применении рекомендуемых доз, такие же, как и у пациентов молодого возраста.

### Применение в период беременности и грудного вскармливания

Торвакард противопоказан при беременности и грудном вскармливании. Женщины детородного возраста должны применять надежные противозачаточные меры. Безопасность Торвакарда при беременности и лактации не доказана.

### Применение у детей и подростков

Данные безопасности применения у детей не оценивались.

Особенности влияния лекарственного средства на способность управлять транспортным средством или потенциально опасными механизмами

Торвакард оказывает отрицательное действие на способность вождения автомобилем и работы с механизмами.

### Условия отпуска из аптек

По рецепту

### Производитель

ЗЕНТИВА а.с. Словацкая Республика для Зентива к.с. Чешская Республика

Перед назначением и применением ознакомиться с текстом инструкции по медицинскому применению

PK-PC-5-N003619 от 04.02.2011, PK-PC-5-N003620 от 04.02.2011, PK-PC-5-N003621 от 04.02.2011  
Разрешение на рекламу №3335 от 10.03.2012 г.

Таблица 2. Исходные показатели ЛПП и их изменение через 14 и 26 недель лечения Торвакардом в дозе 20 мг/сут.

Показатель	Исходно ммоль/л	Значение среднего показателя			
		через 14 недель		через 26 недель	
		ммоль/л	(%)	ммоль/л	(%)
ОХС	5,5±0,91	4,5±0,78*	-19	3,96±0,8*	-28
ХС ЛНП	3,66±0,7	2,5±0,74**	-31	2,20±0,7**	-40
ХС ЛВП	1,25±0,25	1,40±0,29	+ 12	1,44±0,3	+15
ХС ЛОНП	0,77±0,32	0,67±0,29	-13	0,54±0,2	-30
ТГ	1,7±0,71	1,48±0,65***	-13	1,34±0,5***	-21
КА	3,47±0,97	2,29±0,98	-34	2,19±0,9	-37

Примечание: достоверность различий с исходными показателями: (\*) – при  $p<0,01$ , (\*\*) – при  $p<0,001$ , (\*\*\*) – при  $p<0,05$ ; ЛВП – липопротеины высокой плотности; ЛОНП – липопротеины очень низкой плотности; КА – коэффициент атерогенности.

## Результаты

**Эффективность.** Изменения показателей ЛПП при приеме Торвакарда в дозе 20 мг/сут. представлены в таблице 2 в динамике через 14 и 26 недель. Анализ липидснижающего действия Торвакарда через 14 и 26 недель терапии в процентном соотношении к исходному представлен на рисунке 2. К концу 14-недельного периода терапии целевой уровень ХС ЛНП  $<2,5$  ммоль/л был достигнут у 56% пациентов, к концу 26 недели терапии – у 74% (рис. 3). Таким образом, Торвакард в дозе 20 мг/сут. обеспечил коррекцию ХС ЛНП до целевого уровня у большинства пациентов в соответствии с Рекомендациями экспертов ВНОК 2004.

Средняя величина ЭЗВД до начала терапии составила  $2,8\pm1,23$ , через 26 недель –  $2,984\pm0,881$  ( $p=0,12$ ). Доля отрицательных ЭЗВД до терапии

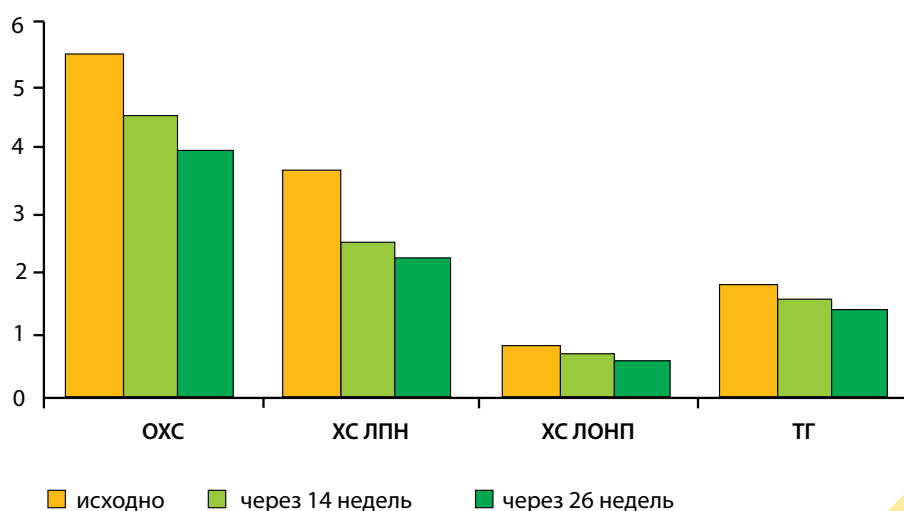


Рисунок 2. Липидснижающий эффект Торвакарда через 14 и 26 недель лечения

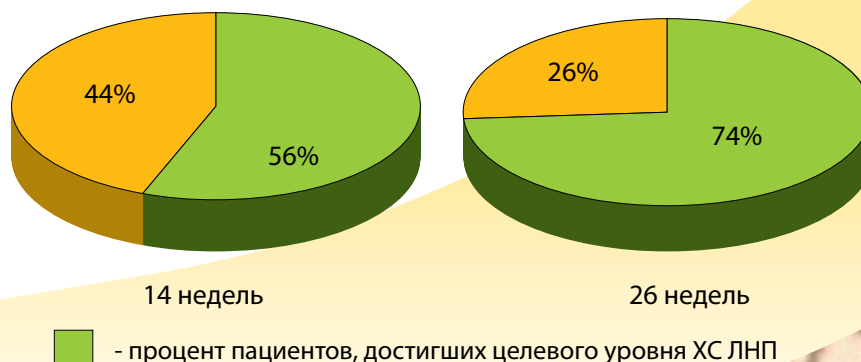


Рисунок 3. Динамика достижения целевых уровней ХС ЛНП  $<2,5$  ммоль/л через 14 и 26 недель терапии Торвакардом в дозе 20 мг/сут.



была 56,5%, при контрольном визите – 34,78%. На основании полученных данных можно сделать вывод о наметившейся тенденции к увеличению показателя ЭЗВД, доля отрицательных ЭЗВД снизилась, что косвенно свидетельствует об улучшении сосудодвигательной функции эндотелия на фоне длительной терапии Торвакардом. У большинства пациентов при ультразвуковом исследовании сонных артерий было обнаружено атеросклеротическое поражение, что оценивалось по ТИМ и/или наличию бляшек в сонных артериях. Полученные результаты свидетельствуют о наличии мультифокального атеросклероза с более агрессивным течением у пациентов, перенесших операцию реваскуляризации коронарных артерий (КА).

**Переносимость.** Торвакард в дозе 20 мг/сут. не вызывал клинически значимых негативных явлений у пациентов в течение 26-недельного курса терапии. При целенаправленном опросе больные не отмечали мышечной слабости или повышенной утомляемости. Изменения в лабораторных показателях с повышением АСТ или АЛТ более чем в 2 раза по сравнению с исходным, или нарастание КФК более чем в 3 раза по сравнению с верхним показателем, соответствующим нормальному значению, отсутствовали.

### Обсуждение

Впервые КАП была выполнена в 1977 г. Gruentzig A., как хирургический метод реваскуляризации миокарда [4]. С 1977 по 1980 г. в мире было произведено 377 процедур, в настоящее время в США ежегодно проводится ~1 млн вмешательств и >2 млн во всем мире [3; 5]. Столь широкое распространение метода обусловлено успешным сочетанием эффективности и безопасности. Десятилетняя выживаемость

после чрескожных коронарных интервенций составляет в целом 89,5–95% при однососудистом поражении и 81% при многососудистом поражении [5].

У пациентов со стабильной ИБС чрескожные коронарные вмешательства должны рассматриваться как возможный первоначальный метод реваскуляризации миокарда при наличии объективных признаков ишемии и практически любом типе поражения КА с одним лишь исключением, когда хронические тотальные окклюзии не могут быть пройдены проводником во время ангиографического исследования [3; 5]. Решение о рекомендации выполнения чрескожного коронарного вмешательства либо КШ должно основываться на технических возможностях кардиологического или хирургического отделений, характеристиках поражения КА и выборе пациента. КАП следует применять с оговорками у пациентов с СД, многососудистым поражением и с незащищенным стенозом ствола левой КА [3; 5].

Эффективность чрескожных коронарных интервенций высока, но долгосрочный клинический эффект может быть нивелирован рецидивом ишемии миокарда в послеоперационном периоде. Существует две принципиально различающиеся по механизму развития причины рецидива ишемии: рестеноз в стенте и прогрессирование атеросклероза. Причины, патогенез, методы коррекции рестенозов в данном исследовании не обсуждаются, но прогрессирование атеросклероза является точкой приложения назначения статинов.

В группе пациентов, перенесших реваскуляризацию миокарда, характерно, как правило, более агрессивное течение атеросклероза, распространены наиболее атерогенные типы дислипидемий IIa и IIb по

классификации Fredrickson D 1967. Распространенность атеросклеротического процесса носит преимущественно мультифокальный характер [8], что подтверждено в данном исследовании наличием атеросклероза брахиоцефальных артерий; многие пациенты страдали облитерирующим атеросклерозом артерий нижних конечностей. Перечисленные обстоятельства требуют более агрессивной тактики в отношении данной категории пациентов, более жесткого контроля показателей ЛП и влияния на другие модифицируемые ФР атеросклероза и ИБС. В настоящем исследовании получены статистически достоверные результаты положительной динамики показателей ЛП на фоне терапии Торвакардом в дозе 20 мг/сут.; у более 70% пациентов достигнуты целевые уровни ХС ЛНП, достоверно повышался уровень ХС ЛВП. Переносимость препарата была хорошей, только в одном случае отмечено развитие петехиальной сыпи, возможно не связанной с исследуемым препаратом, который, однако, был отменен. Получены данные о наметившейся тенденции к улучшению ЭЗВД (статистически недостоверной вероятно из-за малой выборки и короткого срока наблюдения) и снижении доли отрицательных ответов ЭЗВД, что может прогнозировать улучшение ФЭ при длительной терапии статинами.

В итоге по результатам исследования подтверждены высокие гипополипидемическая эффективность и безопасность терапии Торвакардом, обозначены Торвакардом плейотропные влияния, что является основанием для рекомендации назначения Торвакарда пациентам, перенесшим реваскуляризацию миокарда.

*Список литературы находится в редакции*

*Впервые опубликована в журнале «Кардиоваскулярная терапия и профилактика»*

# Применение небиволола у больных с метаболическим синдромом и сахарным диабетом 2 типа



**Мычка В.Б.**

Отдел системных гипертензий Института клинической кардиологии им. А.Л. Мясникова, г. Москва

**В связи с высоким риском развития сердечно-сосудистых осложнений, приводящих к ранней инвалидизации и преждевременной смерти, сахарный диабет 2 типа (СД 2 типа) в недалеком будущем может стать главной проблемой здравоохранения в мире.**

Артериальной гипертензией (АГ) страдает до 80% больных СД 2 типа. Риск преждевременной смерти у них значительно выше, на 1/3 снижена продолжительность жизни [1]. Распространенность ишемической болезни сердца (ИБС) больше в 2-4 раза, риск развития острого инфаркта миокарда (ОИМ) в 6-10 раз и мозговых инсультов в 4-7 раз выше у больных с АГ и СД 2 типа, чем без него [2].

## **Необходимость применения $\beta$ -адреноблокаторов в лечении АГ у больных с метаболическим синдромом и СД 2 типа**

Повышенная смертность больных с метаболическим синдромом (МС) и СД 2 типа связана с тремя основными факторами риска: АГ, гипергликемией и гиперлипидемией. Важную роль в патогенезе АГ при МС и СД 2 типа играет повышение активности симпатической нервной системы (СНС), которая вызвана гиперинсулинемией и гиперлептинемией. И инсулин, и лептин, действуя на уровне гипоталамических ядер, вызывают активацию ряда симпатических нервов (почечных, надпочечниковых, вис-

церальных) и повышение концентрации катехоламинов в плазме [3]. Участие повышенной активности СНС в патогенезе АГ при МС и СД 2 типа диктует необходимость применения бета-адреноблокаторов в лечении АГ у этих категорий больных. У больных с МС и СД 2 типа с АГ гораздо раньше формируется гипертрофия миокарда левого желудочка, которая является важным фактором риска внезапной смерти вследствие – асистолии и развития тяжелых нарушений ритма сердца (НРС). НРС у больных СД 2 типа встречаются в 37,7%, бета-адреноблокаторы в таком случае могут служить средством не только антиаритмической терапии, но и профилактики развития НРС и асистолии.

АГ может быть как следствием, так и причиной развития МС и СД 2 типа. Длительное течение АГ вследствие хронического снижения кровотока и повышения общего сосудистого сопротивления приводит к снижению чувствительности периферических тканей к инсулину и последующему развитию МС и СД 2 типа. Таким образом, гипотензивная терапия с достижением целевого уровня АД является не только симптоматической, но и патогенетической терапией МС и СД 2 типа.

Эффективность лечения АГ у больных СД 2 типа была подтверждена данными исследования UKPDS (United Kingdom Prospective Diabetes Study). В исследовании UKPDS тщательный контроль АД приводил к снижению частоты осложнений СД на 24%, смертности от осложнений СД на 32%, риска развития мозгового инсульта на 44%, риска развития диабетической микроангиопатии на 37%, прогрессирования диабетической ретинопатии на 34% и ослабления остроты зрения на 47% [4].

## **Эффективность $\beta$ -адреноблокаторов для лечения и профилактики ИБС у больных СД 2 типа**

Основной причиной смерти почти 50% больных СД 2 типа является инфаркт миокарда (ИМ). Характерной особенностью ИБС при СД 2 типа является частое развитие безболевой ишемии миокарда, что затрудняет своевременную диагностику ИМ и значительно ухудшает прогноз у больных ИБС. Результаты многочисленных исследований по изучению применения высоко-селективных бета-адреноблокаторов как вторичной профилактики повторных ИМ и постинфарктной

## КЛИНИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

стенокардии показали снижение смертности на 25% и снижение случаев повторных ИМ на 29%. Причем у больных СД 2 типа отмечалось почти в 3 раза большее снижение смертности по сравнению с больными без диабета (37% и 13% соответственно) в результате приема селективных бета-адреноблокаторов [51]. Достоверное снижение смертности среди перенесших ИМ больных СД отмечалось в исследованиях ISIS-1 (The First International Study of Infarct Survival) [6], MIAMI (The Metoprolol In Acute Myocardial Infarction) [7] и The Goteborg Metoprolol Trial [8]. В исследовании The Bezafibrate Infarction Prevention Study (BIP) терапия бета-адреноблокаторами сопровождалась достоверным снижением общей смертности и смертности от сердечно-сосудистых осложнений у больных СД, в первую очередь – у лиц, перенесших ИМ [5].

Всем пациентам, страдающим СД 2 типа и перенесшим ОИМ или нестабильную стенокардию, показано назначение селективных бета-адреноблокаторов как стандартное средство вторичной профилактики ИБС.

### Выбор $\beta$ -адреноблокаторов для лечения больных СД и МС

На протяжении длительного времени применение бета-адреноблокаторов у больных СД 2 типа было ограничено и даже противопоказано. Связано это с неблагоприятным влиянием неселективных бета-адреноблокаторов на углеводный и липидный обмен. Многие селективные бета-адреноблокаторы, применявшиеся ранее, в больших дозах утрачивают свою селективность и проявляют антагонизм по отношению к  $\beta_2$ -адренорецепторам. Такие бета-адреноблокаторы способны удлинять гипогликемические состояния и маскировать симптомы гипогликемии. В ряде случаев они приводят к гипергликемии и даже к гипергликемической коме, блокируя  $\beta$ -адренорецепторы поджелудочной железы и таким образом препятствуя высвобождению инсулина. Неселективные бета-адреноблока-

Таблица. Небиволол – высокоселективный  $\beta_1$ -адреноблокатор (Т. Cleophas, 1994)

Препарат	Соотношение $\beta_1/\beta_2$ -блокирующей активности
Небиволол	288
Бисопролол	26
Целипролол	4,8
Метопролол	25
Атенолол	15
Буциндолол	3,5
Пропранолол	1,9
Пиндолол	1,9

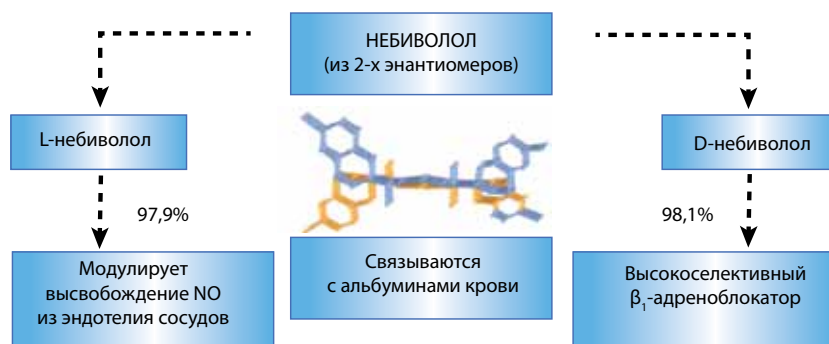


Рисунок 1. Активное вещество небиволола представляет собой рацемат, состоящий из двух энантиомеров

торы негативно влияют на липидный обмен, стимулируя атерогенез.

За последние годы для устранения побочных эффектов фармакологи создали ряд бета-адреноблокаторов, способных блокировать в достаточных терапевтических дозах только  $\beta_1$ -адренорецепторы.

В рекомендациях Европейского общества по АГ и Европейского общества кардиологов 2007 г., рекомендациях по АГ ВНОК 2010 г., рекомендациях по МС ВНОК 2010 г. у больных МС и СД допускается применение бета-адреноблокаторов с вазодилатирующими свойствами. К ним относятся высокоселективный бета-адреноблокатор небиволол (Небилет, «Берлин-Хеми АГ/Менарини Групп», Германия) и карведилол.

### Небиволол

Небиволол – один из современных высокоселективных препаратов. Его особенностью является не только исключительно высокая

$\beta_1$ -селективность, но и вазодилатирующий эффект [9-12]. Эффективность и безопасность терапии небивололом была продемонстрирована в исследовании SENIORS [9]. В результате экспериментальных исследований было установлено, что даже назначаемый в относительно больших дозах препарат не утрачивает свою  $\beta_1$ -селективность благодаря соотношению  $\beta_1$ - и  $\beta_2$ -блокирующей активности [13,14] (табл.).

Активное вещество небиволола представляет собой рацемат, состоящий из двух энантиомеров: D-небиволола и L-небиволола. D-небиволол является конкурентным и высокоселективным блокадем  $\beta$ -адренорецепторов, а L-небиволол оказывает мягкое вазодилатирующее действие за счет модуляции высвобождения релаксирующего фактора NO (оксида азота) из эндотелия сосудов (рис. 1).

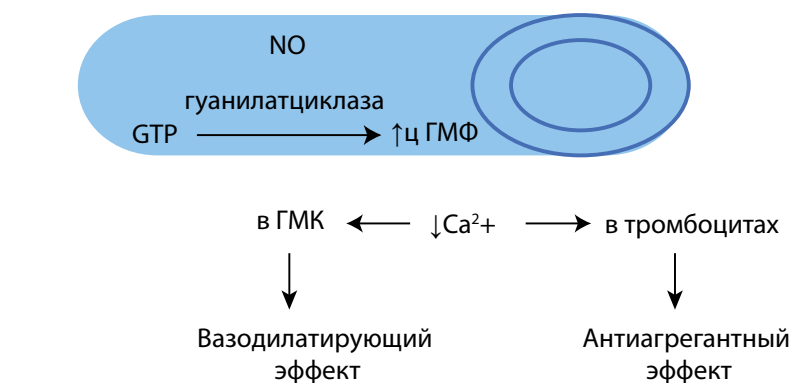
В последние годы возрос научный и практический интерес к роли эндотелия и оксида азота в развитии



и прогрессировании сердечно-сосудистых заболеваний. В настоящее время дефициту содержания NO придается большое значение при многих распространенных патологических состояниях, в частности при ИБС, АГ, атеросклерозе, сердечной недостаточности. В 1998 г. трем американским ученым была присуждена Нобелевская премия в области медицины за работы, посвященные роли оксида азота.

NO является, пожалуй, одной из самых простых межклеточных сигнальных молекул. Он образуется в эндотелиальных клетках сосудистой системы. Этот оксид активизирует фермент гуанилатциклазу, которая, в свою очередь, катализирует реакцию образования циклического гуанозинмонофосфата (цГМФ) из гуанозинтирозинфосфата. При нарушении функций сердечно-сосудистой системы NO повышает уровень цГМФ, что ведет к расширению кровеносных сосудов, то есть вазодилатации, регулируя тем самым уровень АД (рис. 2). Тот факт, что вазодилатирующее действие небиволола опосредуется его влиянием на обмен NO, был установлен на животных моделях. Клинические исследования это подтвердили [15].

NO, проникая в тромбоциты, препятствует их агрегации, то есть препятствует образованию тромбов. NO препятствует развитию воспаления в поврежденной эндотелиальной стенке сосуда, замедляя таким образом прогрессирование атеросклероза. NO снижает рост гладкомышечных клеток, тем самым уменьшая прогрессирование хронической сердечной недостаточности. NO обладает также множественными физиологическими эффектами. Являясь нейромедиатором ПНС, NO способен улучшать память, возможно, тем самым предотвращая прогрессирование болезни Альцгеймера. NO обладает свойствами антиоксиданта, нейтрализуя свободные радикалы. В дыхательной системе он является вазо- и бронходилататором. В желудочно-кишечной – стимулирует нормальную перистальтику кишечника. В урогенитальной си-



**Рисунок 2.** Оксид азота – одна из самых простых межклеточных сигнальных молекул



**Рисунок 3.** NO участвует в регуляции функций всех систем организма

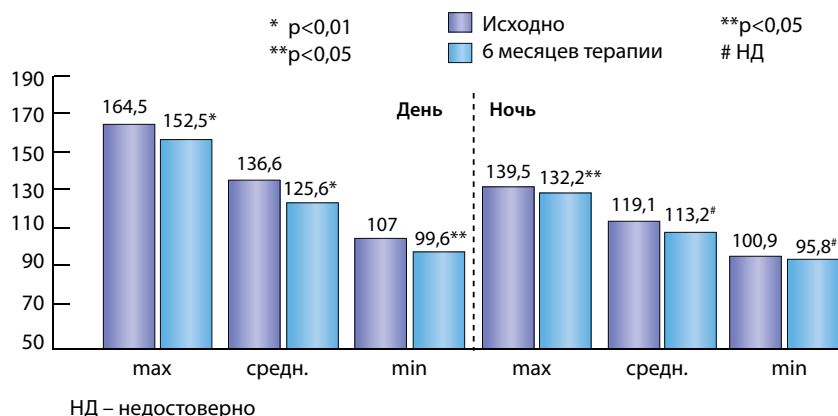
стеме NO участвует в регуляции функций мочевого пузыря. Кроме того, являясь важным медиатором, участвует в механизме эрекции у мужчин. NO улучшает кровообращение скелетных мышц, тем самым увеличивая приток питательных веществ и кислорода к ним и удаляя избыток молочной кислоты (рис. 3). Это особенно важно для больных СД 2 типа и ожирением. Небиволол обладает хорошим профилем эффективности и безопасности. Так, препарат эффективен в качестве монотерапии у 70% больных, он снижает как систолическое, так и диастолическое артериальное давление (АД), не нарушая его суточный ритм. Небиволол обладает пролонгированным действием, что подтверждается высоким значением показателя Т/Р (отношение оста-

точного гипотензивного эффекта к максимальному, рассчитывается как отношение среднего снижения АД в промежутке между 20 и 24 ч. после приема препарата к максимальному снижению АД после приема препарата и позволяет получить представление о длительности и равномерности действия антигипертензивного препарата, %) – 90% при однократном приеме [16]. Антигипертензивное действие небиволола сохраняется даже при его длительном применении. Отмена препарата не приводит к развитию ребаунд-синдрома (синдром рикошета) [17, 18]. Его назначение не требует титрации дозы, так как 5 мг небиволола в сутки, по данным ряда клинических исследований, является наиболее оптимальным. Исключение составляют пациенты

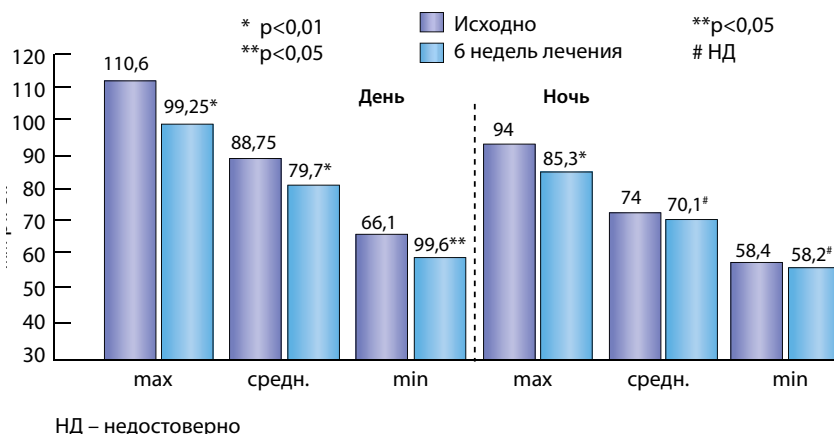
## КЛИНИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

в возрасте старше 65 лет с поражением почек. У этой категории пациентов стартовая доза препарата – 2,5 мг. Прием пищи не влияет на его абсорбцию, таким образом, небиволол можно принимать во время, до и после еды. Небиволол эффективен как у молодых пациентов, так и у лиц старшего возраста [19]. В серии контролируемых исследований было показано, что частота побочных эффектов при назначении небиволола сопоставима с таковой в группе плацебо [20]. Антигипертензивная эффективность и переносимость небиволола сравнивалась с эффективностью и переносимостью антагонистов кальция, ингибиторов АПФ и других бета-адреноблокаторов, при этом было показано, что он как минимум также эффективен, а профиль его переносимости даже несколько лучше, чем у других антигипертензивных препаратов [21, 22].

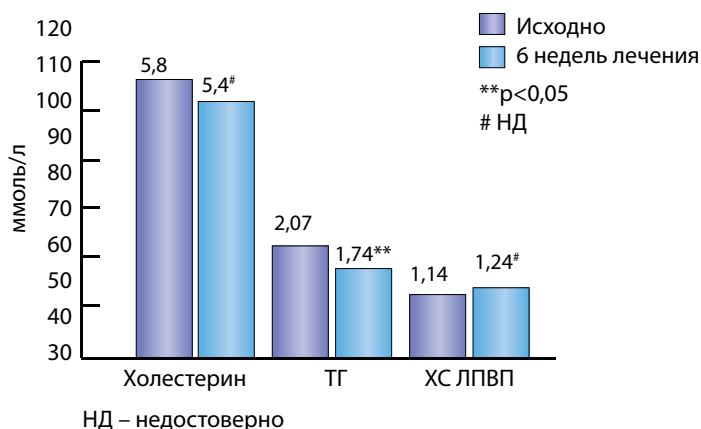
Наш собственный опыт применения Небилета у больных с АГ и МС, то есть с нарушениями углеводного, липидного обмена и ожирением, убедительно доказал преимущества этого препарата для данной категории больных. За все время приема пациентами Небилета не было зарегистрировано нежелательных побочных явлений. Лечение АГ у больных с МС Небилетом привело к хорошему мягкому гипотензивному эффекту с улучшением суточного профиля АД (рис. 4, 5). Эффективно снижалась частота сердечных сокращений. При этом не было отмечено чрезмерной брадикардии и нарушения проводимости при анализе электрокардиограммы [23]. Хороший антигипертензивный эффект Небилета сопровождался позитивным влиянием на показатели углеводного и липидного обменов (рис. 6, 7). Считается, что высоко-селективные бета-адреноблокаторы характеризуются отсутствием влияния на метаболические показатели. Однако на фоне терапии Небилетом эти показатели даже достоверно улучшались. На фоне его приема достоверно уменьшился уровень триглицеридов – на 12%. Кроме того, в нашем исследовании получено



**Рисунок 4.** Динамика показателей систолического АД на фоне терапии Небилетом



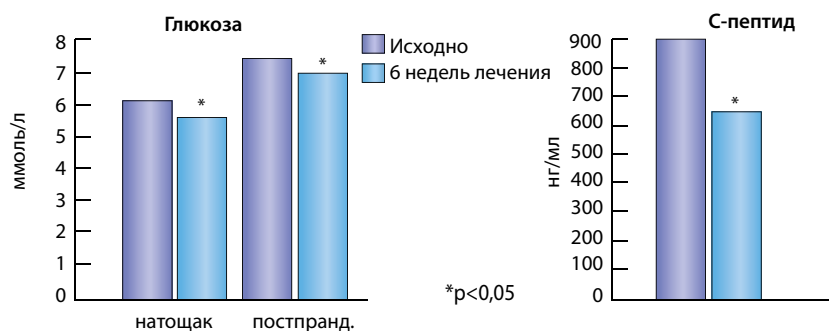
**Рисунок 5.** Динамика показателей диастолического АД на фоне терапии Небилетом



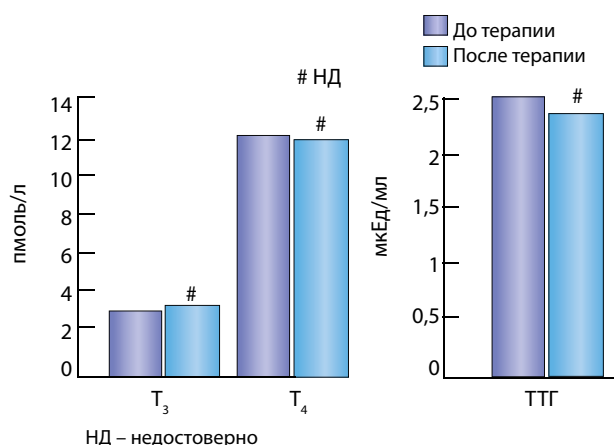
**Рисунок 6.** Динамика показателей липидного обмена на фоне терапии Небилетом

достоверное снижение уровня глюкозы в крови через 2 ч после приема пищи на 14% и выявлена тенденция к повышению чувствительности к инсулину [24]. Такие позитивные метаболические эффекты Небилета (небиволола) можно объяснить, с

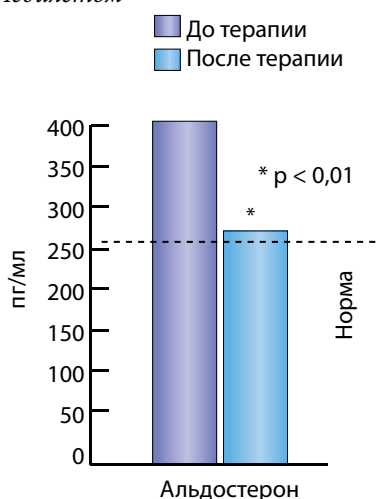
одной стороны, его высокой селективностью: выше, чем у всех других препаратов этой группы, и с другой – дополнительным механизмом действия, связанным со стимуляцией синтеза мощного сосудорасширяющего вещества (NO).



**Рисунок 7.** Динамика глюкозы и С-пептида крови на фоне терапии Небилетом



**Рисунок 8.** Динамика уровня тиреоидных гормонов на фоне терапии Небилетом



**Рисунок 9.** Динамика уровня альдостерона на фоне терапии Небилетом

#### Влияние небиволола на уровень гормонов щитовидной железы и альдостерона у больных с МС

У больных с МС гиперлептинемия и гиперинсулинемия приводят к повышению секреции тиреотропного гормона в гипоталамусе, что, в свою очередь, вызывает нару-

шение секреции тиреотропного гормона и пролактина в гипофизе и, как следствие, вызывает снижение функции щитовидной железы и повышение продукции альдостерона в надпочечниках. В то же время известно, что бета-адреноблокаторы могут подавлять функцию щитовидной железы, в связи с чем нами было проведено исследование по изучению влияния небиволола на показатели гормонов щитовидной железы Т<sub>3</sub>, Т<sub>4</sub>, ТТГ, а также альдостерона. Терапия Небилетом (небивололом) не приводила к существенному изменению уровня гормонов щитовидной железы (рис. 8), в то время как уровень альдостерона, исходно повышенный у больных МС и АГ, достоверно снижался с  $355,82 \pm 176,17$  до  $176,17 \pm 118,06$  ( $p < 0,005$ ) (рис. 9) [241].

#### Динамика вариабельности ритма сердца и интервала QT у больных с МС и АГ на фоне терапии небивололом

Прогноз у больных с АГ и МС зависит не только от эффективности

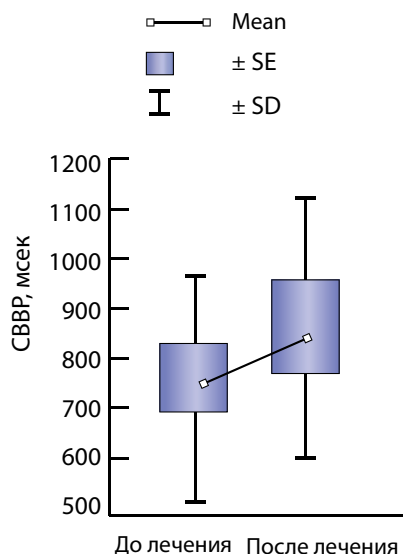
антигипертензивной терапии, но и от степени поражения органов-мишеней. За последние три десятилетия получено много доказательств связи между снижением вариабельности ритма сердца (ВРС) и повышением вероятности летального исхода при ИБС, прежде всего – при ИМ [25].

Результаты ряда исследований демонстрируют, что у больных СД также имеется снижение ВРС [26]. Одним из наиболее изученных факторов риска внезапной сердечной смерти и желудочковых аритмий, в том числе фатальных, является удлинение интервала QT. Существуют исследования, свидетельствующие о связи между нейропатическим удлинением интервала QT у больных СД и внезапной коронарной смертью [27]. Однако у больных МС и АГ таких исследований не проводилось.

В связи с этим нами было проведено исследование влияния Небилета (небиволола) на динамику QT и ВРС у больных с МС и АГ. 18 больных с метаболическим синдромом и АГ получали Небилет в дозе 5 мг в течение 24 недель. Всем больным проводилось бифункциональное мониторирование ЭКГ и АД с программой автоматической обработки интервала QT до и через 24 недели лечения Небилетом. При исследовании ВРС и мониторировании АД использовалась система «Союз» фирмы «ДМС Передовые технологии». Главной особенностью используемого нами метода анализа ВРС на длительных промежутках времени являлось исследование функции, характеризующей зависимость синусовой аритмии от величины среднего значения частоты сердечных сокращений (ЧСС).

У больных МС и АГ I ст. показатели средневзвешенной вариации ритмограммы (СВВР) были существенно ниже, чем в группе «норма». На фоне терапии Небилетом через 24 недели лечения отмечалось увеличение СВВР у 90% больных, у 10% – СВВР оставалась без динамики (рис. 10). Увеличение вариабельности ритма сердца сопровождалось хорошим антигипертензивным эффектом, снижением ЧСС и улучшением клинического статуса больных.



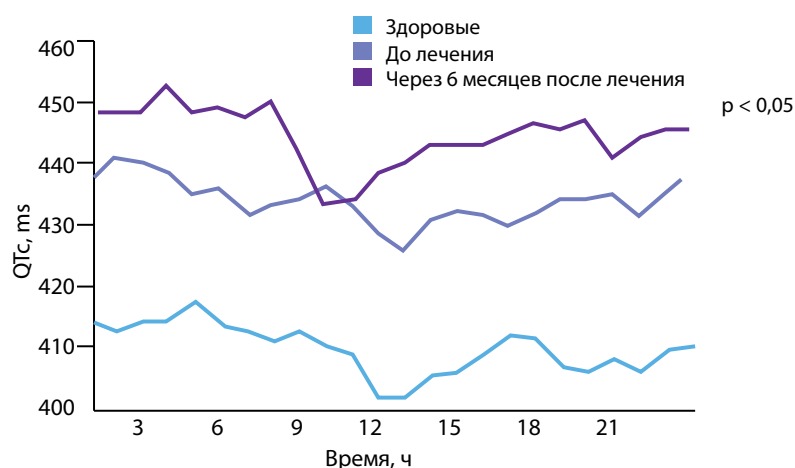


**Рисунок 10.** Среднегрупповые значения СВВР у больных с МС и АГ (n=20) на фоне терапии Небилетом

До лечения среднесуточное значение длительности интервала QT у всех пациентов с метаболическим синдромом было достоверно больше, чем в группе здоровых добровольцев –  $445 \pm 26$  мс и  $425 \pm 34$  мс соответственно ( $p < 0,05$ ). После 24 недель лечения Небилетом длительность интервала QT достоверно уменьшилась с  $445 \pm 26$  мс до  $433 \pm 17$  мс ( $p < 0,05$ ) (рис. 11). Таким образом, наше исследование продемонстрировало положительное влияние Небилета (небиволола) также на электрофизиологические свойства миокарда [28].

#### Влияние небиволола на перфузию головного мозга у больных с МС и АГ

Поражение головного мозга при АГ начинается с патологических изменений микроциркуляторного русла, приводящих к потере физиологических свойств, одним из которых является способность к регуляции перфузионного давления в головном мозге в ответ на изменения общего системного артериального давления. Нарушение ауторегуляции мозгового кровотока является наиболее ранним признаком вовлечения микроциркуляторного русла в патогенетический процесс при гипертонической ангиоэнцефалопатии, основной причиной которой, как и острой недостаточности моз-



**Рисунок 11.** Динамика QT на фоне терапии Небилетом (5 мг) больных с мягкой АГ и МС

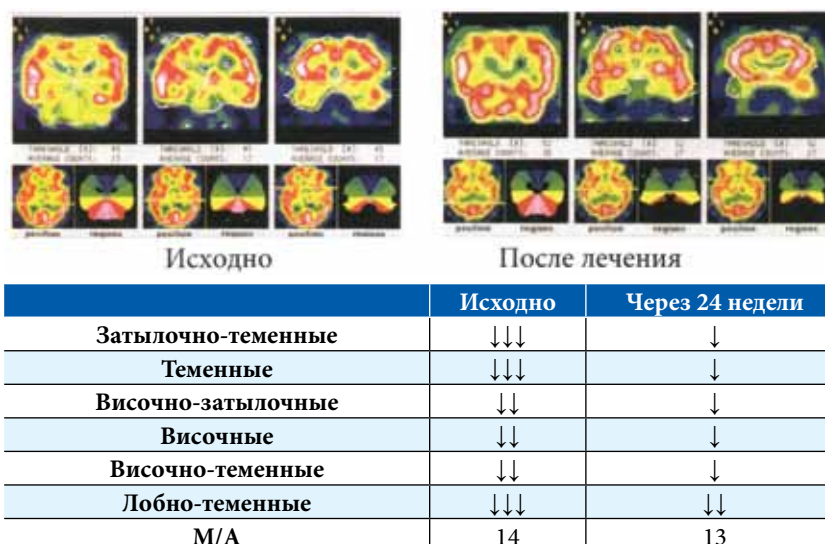
гового кровообращения (ОНМК) у больных АГ, является снижение мозгового кровотока вследствие хронического повышения АД и снижение или утрата способности сосудов микроциркуляторного русла глубоких отделов мозга к ауторегуляции мозгового кровотока, то есть поддержанию его адекватного уровня с помощью вазодилатации, возникающей в ответ на ишемию. Изменение ответа мозговых артерий на ишемию, выявляемое на ранних стадиях нарушения перфузии головного мозга, может являться предиктором ОНМК. Обнаружение этих нарушений мозгового кровотока до того, как в мозговых артериях возникнут необратимые изменения, может повлиять на дальнейшую тактику лечения пациентов с АГ.

Сведения литературы о влиянии бета-адреноблокаторов на состояние перфузии головного мозга у пациентов, страдающих АГ, противоречивы. В одних исследованиях было показано, что кратковременная терапия бета-адреноблокаторами приводила к снижению перфузии головного мозга с развитием ишемической симптоматики [29, 30], в других – длительная терапия вызывала увеличение мозгового кровотока, уменьшение асимметрии и восстановление реактивности церебральных сосудов [31].

Это послужило причиной для проведения собственных исследований, посвященных изучению перфузии головного мозга методом однофотонной эмиссионной компью-

терной томографии (ОЭКТ) у пациентов с МС исходно и на фоне приема Небилета (небиволола) в течение 24 недель. У всех больных с МС исходно наблюдалось нарушение перфузии головного мозга. Из 20 пациентов со сниженным мозговым кровотоком в затылочно-теменных областях у 15 выявлены нарушения слева (средний показатель уровня перфузии по группе –  $64,47 \pm 6,64\%$ ) и у 13 пациентов справа (средний показатель –  $64,74 \pm 5,89\%$ ). У 8 человек, изменения перфузии наблюдались в затылочно-теменных отделах обоих полушарий. В теменных отделах слева отмечено снижение мозговой перфузии у 10 человек, при этом средний показатель уровня перфузии по группе составлял  $76,05 \pm 11,85\%$ , то же справа – у 8 человек, средний показатель по группе –  $77,37 \pm 13,88\%$ . В височно-затылочных отделах изменения были выявлены у 5 человек слева и у 6 человек справа, при этом средний показатель уровня перфузии по всей группе был близок к нормальному значению и составлял  $93,68 \pm 5,49\%$  и  $95 \pm 4,71\%$  соответственно. Височные отделы левого полушария (ЛП) были поражены у 8 человек, правого – также у 8 человек. В среднем по группе уровень мозгового кровотока доходил до  $88,42 \pm 13,95\%$  и  $84,74 \pm 14,09\%$  соответственно. В височно-теменных отделах изменения перфузии были отмечены у 9 человек слева (в среднем по группе до  $88,95 \pm 11,74\%$ ) и справа у 8 человек (в среднем по группе  $89,47 \pm 11,41\%$ ). В лобно-височно-теменных отделах слева наблюдались изменения у 5 че-

ловек, справа – у 6 человек. Средний по группе уровень перфузии в этих областях был близок к физиологической норме и составлял  $91,84 \pm 10,44\%$  и  $95,53 \pm 6,43\%$  соответственно. В лобно-теменных отделах снижение мозговой перфузии отмечено у 15 человек слева (в среднем до  $77,89 \pm 12,84\%$ ) и у 13 человек справа (в среднем по группе  $77,63 \pm 12,06\%$ ). В связи с разной степенью выраженности поражений в полушариях головного мозга наблюдалась патологическая межполушарная асимметрия, составлявшая в среднем по группе  $21,3 \pm 5,6\%$ . Таким образом, наиболее выраженные изменения обнаружены в затылочно-теменных, теменных и лобно-теменных отделах. По частоте встречаемости первое место занимают затылочно-теменные, затем лобно-теменные отделы головного мозга [23]. Повторное исследование перфузии головного мозга, проведенное после 24-недельной терапии Небилетом (небивололом), выявило следующую динамику показателей мозгового кровотока. 7 человек по показателям перфузии головного мозга достигли физиологической нормы. В затылочно-теменных областях слева сниженный мозговой кровоток отмечался у 8 человек, справа – у 6 человек. Достоверно в среднем по группе улучшилось кровоснабжение затылочно-теменных областей как слева (исходно  $64,47 \pm 6,64\%$ , после терапии  $84,47 \pm 10,79\%$  ( $p < 0,05$ )), так и справа (исходно  $64,74 \pm 5,89\%$ , после терапии  $82,89 \pm 12,17\%$  ( $p < 0,05$ )). Число пациентов, имевших дефекты перфузии в теменных областях ЛП, снизилось с 10 до 5 (в среднем по группе исходно  $76,05 \pm 11,85\%$ , после терапии  $80,53 \pm 11,04\%$  ( $p < 0,05$ )), и в ПП – с 8 до 4 человек ( $77,37 \pm 13,88\%$  и  $86,58 \pm 14,91\%$  соответственно). В височных отделах слева изменения наблюдались у 3 человек, в среднем уровень перфузии по группе составлял  $92,11 \pm 8,87\%$  (исходно  $88,42 \pm 13,95\%$  ( $p < 0,05$ )), то же справа у 3 – человек, в среднем по группе  $92,11 \pm 10,32\%$  (исходно  $84,74 \pm 14,09\%$  ( $p < 0,05$ )). По остальным областям не получено достоверной динамики изменения перфузии. Отмечена лишь тенденция повышения мозгового кровотока в височно-затылочных, височно-теменных и лобно-



**Рисунок 12.** Динамика изменений перфузии головного мозга у пациентов с МС (n=20) фоне терапии Небилетом

теменных областях (рис. 12).

Достоверное улучшение состояния перфузии головного мозга на фоне терапии Небилетом, предположительно, обусловлено несколькими факторами. Повышение продукции NO, как дополнительное свойство небиволола, приводит к улучшению способности сосудов микроциркуляторного русла головного мозга к вазодилатации. Наряду с этим, достоверное снижение уровня триглицеридов и постпрандиального уровня глюкозы на фоне применения небиволола способствует улучшению реологических свойств крови и снижению повышенной способности к тромбообразованию. Кроме того, небиволол не снижает сердечный выброс. Все эти эффекты небиволола, вероятно, обеспечивают улучшение кровотока в сосудах микроциркуляторного русла головного мозга [23].

### Заключение

Проведенные нами исследования свидетельствуют об эффективности и безопасности применения Небилета (небиволола) у больных МС и АГ. Небилет не только заметно снижал АД в течение суток при однократном приеме, не нарушая его суточного ритма, но и оказывал положительное влияние на углеводный и липидный обмен, что выгодно отличает его от всех известных препаратов этой группы. Способность небиволола стимулировать синтез NO эндотелием сосудов

приводила к достоверному улучшению состояния перфузии головного мозга, выявляемому при скинтиграфии. Эффективное снижение АД на фоне приема Небилета сопровождалось улучшением показателей ВРС (нарастанием исходно сниженной СВВР). Отсутствие улучшения показателей ВРС или их ухудшение в ходе антигипертензивной терапии является фактором, который следует учитывать при подборе терапий. Динамика ВРС лучше отражает динамику самочувствия пациента, чем динамика АД. На фоне терапии Небилетом было отмечено среднесуточное укорочение исходно удлинённого значения интервала QT, что также является важным предиктором эффективности антигипертензивной терапии. Вместе с тем нами не было выявлено отрицательного влияния небиволола на уровень гормонов щитовидной железы, тогда как уровень альдостерона у исследуемых нами больных существенно снижался. Сходные данные в отношении альдостерона были получены зарубежными исследователями у больных АГ [32].

Таким образом, Небилет (небиволол) – бета-адреноблокатор третьего поколения, обладающий уникальными свойствами, представляется перспективным препаратом для применения у больных МС и АГ.

Список литературы находится в редакции

# Влияние милдроната на дисфункцию эндотелия у больных с ишемической болезнью сердца в сочетании с сахарным диабетом 2 типа



Норузбаева А.М., Османкулова Г.Э.  
Национальный центр кардиологии и терапии им. М. Миррахимова,  
г. Бишкек

Сердечно-сосудистые заболевания продолжают оставаться основной причиной смертности во всем мире (1). При сочетании ишемической болезни сердца (ИБС) с сахарным диабетом 2 типа риск развития осложнений, смертность возрастает в 3–5 раз (2). Одним из ключевых звеньев в развитии сердечно-сосудистого континуума, предопределяющего поражение органов мишеней является дисфункция эндотелия сосудов. Под дисфункцией эндотелия понимают развитие функциональных и структурных изменений эндотелиального слоя сосудов, приводящих к нарушению регуляторных механизмов, участвующих в гомеостазе эндотелиальных клеток.

Следствием дисфункции эндотелия является развитие атеротромбоза, дисбаланса между вазодилатацией и вазоконстрикцией сосудов. При сочетании ИБС с сахарным диабетом дисфункция эндотелия усугубляется и играет важнейшую роль в развитии микро- и макроангиопатий, которые определяют прогноз таких пациентов. Быстрое развитие и прогрессирование процессов атерогенеза, тромбообразования, вазоконстрикции при сочетании ИБС с сахарным диабетом определяется наличием одновременно множества факторов, инициирующих дисфункцию эндотелия. Среди них важнейшими являются внутриклеточный окислительный стресс, дислипидемия, за счет преобладания мелких, плотных атерогенных липопротеинов низкой плотности (ЛПНП), снижения липопротеинов высокой плотности (ЛПВП), увеличения уровня триглицеридов (ТГ), снижение вязкости крови, скорости кровотока,

артериальная гипертензия, инсулинорезистентность, возраст, курение, ожирение и т.д. [3]. Считается, что дисфункция эндотелия, в свою очередь, усугубляет прогрессирование вышеперечисленных факторов. В связи с чем дисфункция эндотелия может рассматриваться одновременно и как маркер, и как мишень для диагностики, прогноза, профилактики и лечения сердечно-сосудистых заболеваний. Учитывая первостепенное значение дисфункции эндотелия в сердечно-сосудистом континууме, любая возможность влияния на снижение прогрессирования данной патологии сосудов приобретает важное практическое значение.

Во многих исследованиях выявлялось позитивное влияние на функцию эндотелия некоторых групп медикаментов, в том числе, статинов, ИАПФ, антагонистов кальция, тиазидных диуретиков, антиоксидантов и др. [4–8]. В то же время изучение воздействия на

функцию эндотелия с помощью средств, влияющих на энергетический обмен, метаболизм эндотелиоцитов перспективно и требует дальнейшего исследования.

Одним из новых направлений медикаментозного лечения ИБС является использование препаратов с кардиопротективным действием, обладающих способностью влиять на метаболические нарушения в кардиомиоците. При ИБС оптимизация метаболизма клеток в условиях ишемии, нормализация энергетического обмена и процессов свободно-радикального окисления играет важную роль для предотвращения повреждения миокардиоцитов и прогрессирования дисфункции эндотелия коронарных сосудов [9,10].

Среди препаратов с кардиопротективными эффектами особый интерес вызывают парциальные ингибиторы окисления жирных кислот (p-FOX inhibitors), которые по механизму действия на энергетиче-



ческий обмен в клетках делится на 2 поколения. Первое поколение (триметазин) блокирует окисление жирных кислот внутри митохондрий и второе поколение (милдронат) ограничивает транспорт свободных жирных кислот к месту их окисления в митохондриях [11,12,13]. С точки зрения облегчения энергетических затрат наиболее выгодным и для метаболизма клеток являются препараты второго поколения. Милдронат улучшает дыхательную функцию митохондрий за счет снижения  $\beta$ -окисления свободных жирных кислот и стимуляции окисления глюкозы, индукции биосинтеза окиси азота (NO). Такое воздействие приводит к восстановлению транспорта АТФ, оптимизации потребления кислорода, нормализации тонуса сосудов, торможению агрегации тромбоцитов, снижению периферического сопротивления и, в конечном итоге, восстановлению функций ишемизированных клеток, нормализации дисфункции эндотелия [14].

**Целью** нашего исследования явилось изучение влияния милдроната на дисфункцию эндотелия у больных ИБС в сочетании с сахарным диабетом 2 типа на фоне комплексной стандартной терапии. В исследование было включено 57 больных со стабильным течением ИБС, стенокардией напряжения ФК III в сочетании с субкомпенсированным сахарным диабетом 2 типа и гипертонической болезнью, в возрасте от 40 до 65 лет. Всеми пациентами было оформлено письменное информированное соглашение на участие в исследовании. Критериями исключения явились наличие острого коронарного синдрома в течение последних 6 месяцев; острое нарушение мозгового кровообращения в анамнезе; хроническая сердечная недостаточность ФК IV (по классификации NYHA); воспалительные заболевания миокарда; хронические заболевания легких; сложные нарушения ритма; заболевания крови, анемия; хроническая печеночная недостаточность; хроническая почечная

недостаточность; заболевания щитовидной железы; СД 1 типа; СД 2 типа инсулинопотребный; прием милдроната в период 6 месяцев до исследования; наркотическая или алкогольная зависимость; женщины в период беременности и кормления грудью.

Длительность наблюдения составила до рандомизации 1 месяц, затем методом случайных чисел все участники исследования были распределены на две группы. В первую группу вошли 29 больных с ИБС и сахарным диабетом, стандартное лечение которых дополнялось милдронатом. Во вторую группу включено 28 больных с ИБС и сахарным диабетом, получавших только стандартную терапию. Стандартная терапия включала статины (аторвастатин 10 мг/с), антиагреганты (аспирин), антиангинальные препараты (бета-адреноблокаторы, антагонисты кальция), ингибиторы АПФ (эналаприл), гипогликемические препараты (метформин). В первую группу к лечению добавляли Милдронат<sup>®</sup> в капсулах 500 мг по 1 капсуле утром и в обед, суточная доза препарата составляла 1000 мг. Длительность приема, период наблюдения за лечением продолжался в течение двух месяцев. Все анализируемые клинико-лабораторно-инструментальные показатели фиксировались исходно до рандомизации, а затем повторно через два месяца лечения.

Клинически оценивались: среднее количество приступов стенокардии; уровни систолического и диастолического артериального давления; число сердечных сокращений; сахар венозной крови натощак, постпрандиальная гликемия через 2 часа после еды; гликированный гемоглобин (HbA1c); липидный спектр: общий холестерин (ОХ), ЛПВП, ЛПНП, ТГ; электрокардиография, эхокардиография (ЭхоКГ); дуплексное сканирование каротидных артерий. Проводилась оценка параметров в сравниваемых группах: динамики липидного спектра; динамики гликемии, HbA1c; индекса резистивности сосудов; толщины комплекса

интима-медиа (ТИМ); наличия и степени выраженности атеросклеротического поражения сонных артерий; показателей систолической и диастолической функций миокарда, пробы с реактивной гиперемией; пробы с нитроглицерином. Проба с реактивной гиперемией проводилась по методике Gelenmajer D.S. [15]. В данной пробе функцию эндотелия оценивали косвенно ультразвуковым методом по сосудодвигательной активности и величине локального кровотока, используя механический эндотелийзависимый стимул. В качестве эндотелийзависимого стимула создавалась временная окклюзия плечевой артерии с измерением его реакции. Считается, что неадекватное расширение сосуда при пробе с реактивной гиперемией связано с нарушением эндотелийзависимой вазодилатации, вследствие изменения метаболизма эндотелиального релаксирующего фактора. Пробу с реактивной гиперемией проводили по стандартной методике с созданием с помощью манжеты сфигмоманометра давления, на 50 мм рт.ст. превышающего систолическое артериальное давление пациента. Продолжительность окклюзии плечевой артерии составляла 5 мин с повторным определением диаметра последней через 90 с после декомпрессии. Измерение плечевой артерии осуществлялось на ультразвуковом аппарате «Philips» (США), в режиме двумерного ультразвукового сканирования, датчиком с частотой 7,5 МГц. Плечевую артерию лоцировали в продольном сечении на 2-5 см выше локтевого сгиба, изображение синхронизировали с зубцом R на электрокардиограмме. По результатам измерений рассчитывали процент расширения плечевой артерии в ответ на реактивную гиперемию. Эндотелийзависимую вазодилатацию оценивали по расширению диаметра плечевой артерии (% $\Delta D$ ), которую рассчитывали по формуле:

$$\% \Delta D = 100\% \times (D_1 - D_0) / D_0$$

где  $D_1$  – величина диаметра плечевой артерии в фазу реактивной

гиперемии,  $D_0$  – исходный диаметр плечевой артерии [16,17]. Нормальной реакцией плечевой артерии в пробе с реактивной гиперемией считали ее дилатацию более чем на 10% от исходного диаметра. Признаком эндотелиальной дисфункции считали расширение плечевой артерии менее 10%.

Статистическая обработка данных проводилась с помощью программ приложения Microsoft – Statistica 6.0. Оценка распределения нормальности переменных проводилась методом Бернулли. Для установления достоверности различий при сравнении результатов для переменных с нормальным распределением использовался t-критерий Стьюдента, а для переменных с непараметрическим распределением – Mann-Whitney U test. Взаимосвязь между переменными оценивалась при помощи корреляционного анализа Пирсона. Полученные данные представлены как среднее  $\pm$  стандартное отклонение для переменных с нормальным распределением и как 95% доверительный интервал (95% ДИ) для переменных с непараметрическим распределением. Критерием достоверности считалось  $p < 0,05$ .

### Результаты исследования

Сравниваемые группы по наличию факторов риска, возрасту,

полу, уровню артериального давления, исходным показателям липидного спектра и трансаминаз, уровня гликемии, проводимой терапии не различалась между собой (табл.1).

С целью определения клинической эффективности милдроната нами оценивалось влияние двухмесячной терапии на динамику среднего количества приступов стенокардии. Среднее количество приступов стенокардии в течение одного месяца оценивалось в период до рандомизации по группам, а затем через два месяца. В исходном состоянии у пациентов первой группы приступы стенокардии отмечались в среднем  $16,4 \pm 3,74$  раз в месяц и во второй группе в среднем  $15,5 \pm 4,1$ . Исходно достоверных различий по частоте приступов стенокардии между сравниваемыми группами не было ( $P > 0,05$ ). Анализ динамики количества приступов стенокардии в группе вмешательства с милдронатом к концу второго месяца лечения выявил уменьшение ангинозных приступов на 25,3% ( $P < 0,05$ ). В то же время в контрольной группе отмечалась только тенденция к снижению приступов стенокардии ( $P > 0,05$ ).

При оценке параметров липидного спектра в динамике выявлено достоверное снижение уровней ОХ ( $P < 0,001$ ), ЛПНП ( $P < 0,001$ ), ТГ

( $P < 0,01$ ), в обеих группах. Уровень ЛПВП значимо не изменился ни в одной группе. Динамика липидного спектра в сравниваемых группах через два месяца не выявила достоверной разницы, хотя уровень ТГ в группе приема милдроната имел тенденцию к снижению (табл.2).

Уровень гликированного гемоглобина на фоне приема метформина снизился достоверно в обеих группах в первой группе с 7,8% до 6,5% через 2 месяца ( $P < 0,01$ ) и во второй группе с 7,7% до 6,3% ( $P < 0,01$ ). Однако при сравнении динамики уровня HbA1c между группами по истечении двух месяцев достоверных различий не выявлено. Натощаковая гликемия в сравниваемых группах снизилась достоверно с 7,9 ммоль/л до 6,4 ммоль/л, через 2 месяца в 1 группе ( $P < 0,01$ ) и с 8,1 ммоль/л до 6,7 ммоль/л во 2 группе ( $P < 0,01$ ). При сопоставлении гликемии натощак между первой и второй группами достоверных различий не было обнаружено.

При оценке параметров пробы с реактивной гиперемией процент прироста диаметра плечевой артерии достоверно возрос в первой группе, принимавшей милдронат ( $P = 0,001$ ). В то же время во второй группе через два месяца наблюдения разница была недостоверной ( $P = 0,5$ ).

Таблица 1. Общая характеристика больных

Показатели	1гр n=29	2 гр n=28
Возраст, годы	$48,2 \pm 6,6$	$50,8 \pm 7,4$
Число, муж/жен	17/12	15/13
САД, мм рт.ст.	$148,8 \pm 29,5$	$153,6 \pm 28,2$
ДАД, мм рт.ст.	$93,2 \pm 17,6$	$92,4 \pm 18,4$
ИМТ, кг/м <sup>2</sup>	$32,2 \pm 4,3$	$30,7 \pm 4,7$
Ожирение	24 (82%)	22 (78%)
Курение	9 (31,03%)	8 (28,5%)
ОХ, ммоль/л	$5,96 \pm 1,12$	$5,83 \pm 1,27$
ЛПВП, ммоль/л	$0,88 \pm 0,26$	$0,94 \pm 0,23$
ЛПНП, ммоль/л	$3,75 \pm 1,34$	$3,14 \pm 1,26$
Гликемия натощак	$7,94 \pm 1,27$	$6,41 \pm 1,32$
HbA1c (%)	$7,13 \pm 0,26$	$6,91 \pm 1,03$

Таблица 2. Динамика липидного спектра исходно и через 2 месяца

Показатели (моль/л)	1гр		2гр	
	исходно	2 мес	исходно	2 мес
ОХ	5,96±1,12	4,47±1,24**	5,83±1,27	4,38±1,03**
ЛПНП	3,75±1,34	2,53±0,87**	3,64±1,26	2,45±0,72**
ЛПВП	0,88±0,26	0,94±0,12	0,94±0,23	0,98±0,07
ТГ	2,57±1,47	1,62±0,87*	2,64±1,30	2,01±0,92*
АСТ	27,3±3,9	28,4±4,2	26,0±4,61	26,9±3,13
АЛТ	25,06±4,1	24,7±4,7	24,8±5,30	26,2±4,81

\*\* -  $P < 0,001$  \* -  $P < 0,01$

Среди исходных показателей дуплексного сканирования сонных артерий: количеству, площади атеросклеротических бляшек, ТИМ в систолу, ТИМ в диастолу, справа и слева в обеих группах статистически значимых различий не обнаружено. Сравнимые группы были также сопоставимы по параметрам внутрисосудистого кровотока ( $V_s$ ,  $V_d$ ,  $s/d$ ,  $RI$ ). Повторное дуплексное сканирование сонных артерий было проведено через два месяца терапии. При сопоставлении данных у больных первой группы выявлено достоверное снижение ТИМ сонных артерий в диастолу ( $P < 0,05$ ). В то же время при оценке скоростных параметров кровотока достоверных изменений  $V_s$ ,  $V_d$ ,  $s/d$ ,  $RI$  среди пациентов обеих групп не обнаружено (табл.3).

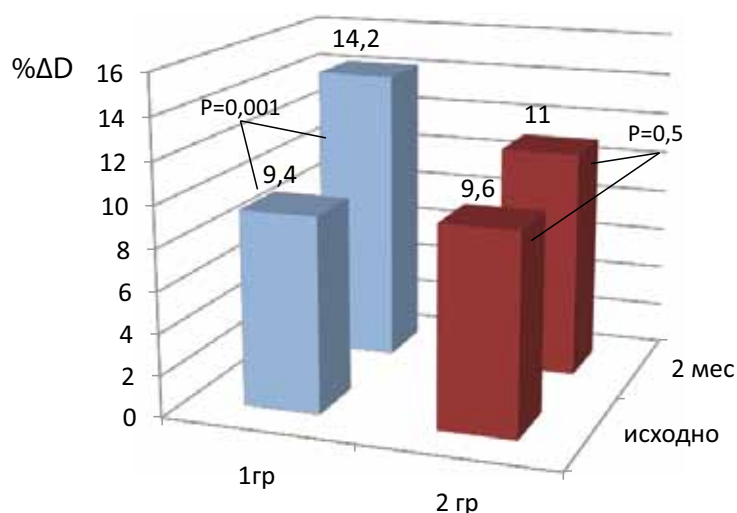


Рисунок. Оценка параметров пробы с реактивной гиперемией (% прироста диаметра a.brachialis)

Таблица 3. Показатели дуплексного сканирования сонных артерий

Показатели	1гр до лечения	1гр через 2 месяца	P
диаметр OCAs (см)	0,625±0,67	0,629±0,056	нд
Диаметр OCAd (см)	0,584 ±0,064	0,579±0,062	нд
ТИМs (см)	0,062±0,014	0,057±0,012	нд
ТИМd (см)	0,066±0,019	0,058±0,007	<0,05
$V_s$ (см/сек)	44,9±8,9	45,1±8,7	нд
$V_d$ (см/сек)	11,9±3,06	12,8±2,12	нд
$s/d$ ср	3,817±1,009	3,623±0,645	нд
$RI$ ср	0,761±0,128	0,697±0,174	нд
Наличие бляшек n;(%)	12(40,0)	12(40,0)	нд
Макс стеноз (%) #	9,7(7,0-12,6)	9,6(4,2-14,6)	нд
Общая площадь бляшек (см²) #	0,118(0,073)	0,109(0,33-0,158)	нд



При проведении пробы с нитроглицерином для оценки эндотелийнезависимой вазодилатации сопоставление процента прироста диаметра плечевой артерии не выявило существенных различий между группами через два месяца лечения ( $P=0,5$ ). Сравнительная оценка систолической и диастолической функций миокарда исходно и через два месяца между группами не выявила достоверных отличий.

За двухмесячный период наблюдения больных каких-либо значимых побочных эффектов при применении милдроната не отмечалось.

### Обсуждение

При сахарном диабете атеросклеротические изменения в сосудах сходны с таковыми у лиц без диабета. Однако характерным является раннее развитие, быстрое прогрессирование, мультисегментарность атеросклеротического процесса у больных с сахарным диабетом. Среди множества факторов, приводящих к дисфункции эндотелия, ключевая роль принадлежит внутриклеточному окислительному стрессу. При сахарном диабете окислительный стресс потенцируется снижением синтеза и увеличением распада универсального биологического ангиопротективного фактора – окиси азота (NO). Иницирующую роль в формировании дисфункции эндотелия у больных с сахарным диабетом отводят накоплению конечных продуктов гликозилирования белков в субэндотелиальном пространстве и активации свободно-радикальных процессов с увеличением продукции супероксид-анионов [18,19,20]. Конечные продукты гликозилирования являются самостоятельными атерогенными факторами, способствующими увеличению проницаемости эндотелия, усилению адгезии клеток крови, активации хемотаксиса моноцитов/макрофагов в артериальную стенку, пролиферации гладкомышечных клеток. Инсулинорезистентность способствует увеличению продукции эндотелием вазоконстрикторных биологически активных веществ (эндотелины, тромбоксан

A2 и др.) и снижению выработки вазодилататоров (NO, простаглин) [21,22]. Способность милдроната сохранять энергетический потенциал ишемизированного миокарда, снижать спазм кровеносных сосудов, стимулировать секрецию инсулина и окисление глюкозы и, наконец, потенцировать синтез NO, уменьшить внутриклеточный окислительный стресс. При сахарном диабете активация  $\beta$ -окисления свободных жирных кислот в митохондриях приводит к накоплению промежуточных продуктов  $\beta$ -окисления: ацетил-коэнзима A, ацетилкарнитина, а также способствует снижению сократительной способности миокарда и развитию нарушений ритма. Поэтому снижение скорости  $\beta$ -окисления свободных жирных кислот при сахарном диабете перспективно. В этом смысле милдронат, ограничивая транспорт свободных жирных кислот к месту их окисления в митохондриях, снижает энергетические затраты клеток, оптимизирует потребление кислорода, стимулирует окисление глюкозы и, в конечном итоге, способствует уменьшению окислительного стресса. Такое воздействие особенно привлекательно в клинической практике для больных ИБС в сочетании с сахарным диабетом. В данном исследовании при пероральном применении милдроната в суточной дозе 1000 мг/сутки в течение двух месяцев, в комплексной терапии больных с ИБС и сахарным диабетом 2 типа выявлено следующее:

- при добавлении милдроната к стандартной терапии достоверно улучшается эндотелийзависимая вазодилатация, выявляемая при пробе с реактивной гиперемией;
- при сравнительном анализе проб с нитроглицерином у больных обеих групп не выявлено достоверных изменений эндотелийнезависимой вазодилатации;
- количество приступов стенокардии уменьшилось на 25,3% в группе вмешательства с милдронатом;
- при дуплексном сканирова-

нии сонных артерий у больных, получавших милдронат, выявлено достоверное уменьшение ТИМ сонных артерий в диастолу, в то же время при оценке скоростных параметров кровотока достоверных изменений Vs, Vd, s/d, RI среди пациентов обеих групп не обнаружено;

- общее количество и площадь атеросклеротических бляшек не претерпели достоверных изменений за исследуемый период времени;
- уровни гликогемоглобина и гликемии в исследуемых группах достоверно снизились, но не отличались между собой.

Таким образом, при добавлении милдроната к стандартной терапии больных ИБС в сочетании с сахарным диабетом 2 типа выявлено благоприятное вазопротективное влияние за счет улучшения эндотелиальной функции, проявившееся в увеличении эндотелийзависимой вазодилатации, снижении количества приступов стенокардии. Увеличение процента прироста диаметра плечевой артерии при пробе с реактивной гиперемией свидетельствует о сохранности NO-синтазного механизма вазодилатации и, по-видимому, связано с ацетилхолиноподобным влиянием милдроната на сосуды, блокадой синтеза карнитина, снижением транспорта свободных жирных кислот в митохондрии [14]. Такой механизм действия милдроната, вкупе со стимуляцией продукции NO, обеспечивает цитопротективное действие препарата. Для уточнения механизмов воздействия препарата на оксидативный стресс, активацию свободно-радикальных процессов, аккумуляцию продуктов гликозилирования белков, приводящих к возникновению и усугублению дисфункции эндотелия, а затем микро- и макроангиопатий у больных с сахарным диабетом необходимы дальнейшие исследования.

Список литературы  
находится в редакции

Впервые опубликована в журнале «Медицина» №8, 2012 (13-18)



*Для сердца и сосудов!*

**Показания к применению:**

- стенокардия и инфаркт миокарда (в составе комплексной терапии)
- хроническая сердечная недостаточность (в комплексном лечении)
- кардиомиопатия
- острое нарушение мозгового кровообращения (в комплексной терапии)
- гемофтальм и кровоизлияния в сетчатку различной этиологии, тромбоз центральной вены сетчатки и ее ветвей, ретинопатии различной этиологии (диабетическая, гипертоническая)
- умственные и физические перегрузки, в том числе у спортсменов
- синдром абстиненции при хроническом алкоголизме (в комбинации со специфической терапией алкоголизма)



**Лекарственная форма:** Раствор для инъекций 0,5 г/5 мл, капсулы 250 мг и 500 мг.

**Способ применения и дозы:**

**Сердечно-сосудистые заболевания**

В составе комплексной терапии по 0,5-1,0 г в день внутривенно (5-10 мл раствора для инъекций 0,5 г/5 мл) в течение 10 дней, принимая всю дозу сразу или деля ее на 2 приема. Далее переходят на прием препарата внутрь по 0,5-1,0 г в день, принимая всю дозу сразу или деля ее на 2 приема. Курс лечения – 4-6 недель.

Кардиалгии на фоне кардиомиопатии – внутрь, по 0,5 г в день, принимая всю дозу сразу или деля ее на 2 приема. Курс лечения – 12 дней.

**Нарушение мозгового кровообращения**

Острая фаза – по 0,5 г 1 раз в день внутривенно в течение 10 дней, переходя на прием внутрь. Общий курс лечения – 4-6 недель. Повторные курсы (обычно 2-3 раза в год) возможны после консультации с врачом.

Хронические нарушения мозгового кровообращения – по 0,5 г внутрь в день. Общий курс лечения – 4-6 недель. Повторные курсы (обычно 2-3 раза в год) возможны после консультации с врачом.

**Сосудистая патология и дистрофические заболевания сетчатки**

Парабульбарно по 0,5 мл раствора милдроната для инъекций 0,5 г/5 мл в течение 10 дней.

**Гемофтальм и кровоизлияния в сетчатку различной этиологии, тромбоз центральной вены сетчатки и ее ветвей, ретинопатии различной этиологии (диабетическая, гипертоническая)**

Применяют инъекционную лекарственную форму препарата в течение 10 дней, далее переходят на прием препарата внутрь по 0,5 г в день, принимая всю дозу сразу или деля ее на 2 приема. Курс лечения – 20 дней.

**Умственные и физические перегрузки, в том числе у спортсменов**

Взрослым по 0,5 г внутривенно 1 раз в день, далее переходят на прием препарата внутрь по 0,5 г 2 раза в день. Курс лечения – 10-14 дней. При необходимости лечение повторяют через 2-3 недели.

Спортсменам по 0,5-1,0 г внутрь 2 раза в день перед тренировками. Продолжительность курса в подготовительном периоде – 14-21 день, в период соревнований – 10-14 дней.

**Синдром абстиненции при хроническом алкоголизме**

Внутривенно по 0,5 г 2 раза в день, далее переходят на прием препарата внутрь по 0,5 г 4 раза в день. Курс лечения – 7-10 дней.

В случае пропуска очередной инъекции милдроната не вводят двойную дозу препарата для компенсации пропущенной разовой дозы.

**Побочные действия**

**Редко:** аллергические реакции (покраснение, высыпания, зуд, отек), диспептические явления, тахикардия, колебания артериального давления, возбуждение, головные боли, чувство дискомфорта в эпигастрии.

**Противопоказания:** повышенная чувствительность к активному веществу или к какому-либо вспомогательному веществу препарата, повышение внутричерепного давления (при нарушении венозного оттока, внутричерепных опухолях), беременность и лактация, ввиду отсутствия данных о клиническом применении препарата в этот период, детский и подростковый возраст до 18 лет, ввиду отсутствия данных о клиническом применении препарата в этот период.

**Лекарственные взаимодействия:**

Усиливает действие коронародилатирующих средств, некоторых гипотензивных препаратов, сердечных гликозидов.

Можно сочетать с антиангинальными средствами, антикоагулянтами, антиагрегантами, антиаритмическими средствами, диуретиками, бронхолитиками.

Ввиду возможного развития умеренной тахикардии и артериальной гипотензии, следует соблюдать осторожность при комбинации с лекарственными средствами, обладающими таким же эффектом.

**Особые указания**

Пациентам с хроническими заболеваниями печени и почек при длительном применении препарата следует соблюдать осторожность.

Милдронат® не является препаратом первого ряда при остром коронарном синдроме.

Особенности влияния лекарственного средства на способность управлять транспортным средством или потенциально опасными механизмами.

Следует соблюдать осторожность при управлении транспортным средством или потенциально опасными механизмами.

**Условия отпуска из аптек:** По рецепту.

**Перед назначением и применением лекарственного препарата следует внимательно прочитать инструкцию.**

**Регистрационные удостоверения:** РК-ЛС-5-№013434 от 22.01.2009, РК-ЛС-5-№003009 от 03.05.2011, РК-ЛС-5-№006364 от 14.09.2007

Разрешение №3326 от 24.02.2012 до 14.09.2012 г.

**Дополнительная информация может быть получена по адресу:**

Представительство АО «Гриндекс» г. Алматы, пр-т Достык, 63-65/13, угол ул. Шевченко, т./ф. 291-88-77, 291-13-84, эл. почта: grindex.asia.kz@mail.ru

[www.mildronat.ru](http://www.mildronat.ru)

# ОСТЕОАРТРОЗ

## (клинические рекомендации)

Рекомендации международного общества исследования остеоартроза OARSI по менеджменту остеоартроза бедра и колена, руководство, основанное на доказательствах и оценке экспертов

Под редакцией Тогизбаева Г.А.

Шестнадцать экспертов четырех медицинских дисциплин (ПМСП, ревматология, ортопедия, доказательная медицина) двух континентов и шести стран (США, Великобритания, Франция, Нидерланды, Швеция и Канада) сформировали группу по разработке данного руководства.

### Рекомендации OARSI

После шести раундов экспертизы по методу Дельфи эксперты пришли к соглашению для 25 рекомендаций по лечению остеоартроза бедра и колена.

### Общие рекомендации

1. Оптимальное управление остеоартрозом осуществляется комбинацией нефармакологических и фармакологических методов лечения. SOR (strength of recommendation, сила рекомендаций): 96% (95%-ый ДИ (доверительный интервал) 93-99). Комбинация фармакологического и нефармакологического лечения часто используется в клинической практике и рекомендуется в 12/12 существующих руководств по ведению остеоартроза бедренного и коленного суставов [223]. При 100%-м согласии и строгой рекомендации экспертов по методу Дельфи для объединения фармакологических и нефармакологических методов лечения эта рекомендация испытывает недостаток в доказательствах, полученных в РКИ (рандомизированное контролируемое испытание) с соответствующим факторным дизайном. Это является в значительной степени основанным на мнении экспертов (уровень доказательности IV) и неконтролируемом наблюдении за дополнительными эффектами в РКИ и мета-анализах (МА) испытаний нефармакологических методов лечения (например, упражнения [224, 37]), снижение веса [225, 53] и обучение [226], где все пациенты по-

лучали фармакологическое лечение анальгетиками или нестероидными противовоспалительными препаратами (НПВП).

### Нефармакологические методы лечения

Нефармакологические подходы включают ортезы, стельки, упражнения, диету и обучение пациентов. Для каждого ОА анатомического места нефармакологический подход должен быть приспособлен к индивидуальному пациенту. Фармакологическое лечение, однако, обычно является тем же самым, не относящимся к анатомическому месту [378].

Ортезы или брейсинги – это аппараты для механической коррекции суставов.

Ортезы нашли широкое применение в спортивной медицине, реабилитации после оперативных вмешательств, ревматологических патологиях, в том числе и при остеоартрозе. Врачи всего мира применяют ортезы в лечении.

Главная отличительная особенность ортезов для остеоартроза – это консервативность лечения. Применение ортезов может исключить оперативное вмешательство в лечении остеоартроза.

Наиболее часто поражаемый сустав при остеоартрозе – коленный, патология которого очень часто приводит к потере работоспособности и инвалидизации пациентов.

Ортезы для коленных суставов делятся на мягкие и жесткие. Мягкие

ортезы применяются для профилактики и лечения легких степеней остеоартроза.

Мягкие ортезы стабилизируют сустав, корректируют деформацию сустава до 6 градусов по оси и очень просты в применении.

Мягкие ортезы следует начинать применять с 30 минут в день, затем прибавлять 20 минут ежедневно.

Жесткие ортезы применяются при более тяжелой степени поражения остеоартрозом.

Применение жестких ортезов создает:

- Снижение нагрузки на сустав в целом;
- Коррекцию сустава до 20 градусов;
- Направленную разгрузку пораженной части сустава;
- Препятствование дальнейшему нарастанию угла осевой деформации;
- Купирование болевого синдрома;
- Улучшение функциональных результатов пациентов;
- Повышение качества жизни пациентов.

Ношение жестких ортезов начинается с 10 минут в день, затем прибавляется по 10 минут ежедневно. Такой метод позволяет пациенту привыкнуть к ортезу и избежать возникновения мацераций (ссадин) на коже, которые могут привести к нежелательным осложнениям.

Ортезы следует носить только при ходьбе, так как плотно прилегающий ортез может нарушать крово-



обращение в конечностях, если человек находится без движений.

Всем пациентам с остеоартрозом бедренного и коленного суставов необходим информационный доступ и знания о целях лечения, важности изменения образа жизни, упражнений, стимулирования активности, снижения веса и других мер, для разгрузки поврежденных суставов. Управление заболеванием должно начинаться с самопомощи и пациенто-управляемого лечения, а не с пассивных методов лечения, предоставляемых медицинскими работниками. Впоследствии акцент должен быть сделан на поддерживающем соблюдении режима нефармакологической терапии.

Сила рекомендаций: 97% (95%-й ДИ 95-99).

Предоставление информации и полное обучение пациента о целях лечения, важности изменения образа жизни, упражнений, стимулирования активности, снижении веса и других мер для разгрузки поврежденных суставов показано в двух методах мета-анализа [226, 227] (LoE Ia – уровень доказательности), но размер эффекта облегчения боли является маленьким (0.06 95% ДИ 0.02, 0.10) [227] и РКИ с соответствующим факторным дизайном для оценки эффективности индивидуального компонента образовательной программы не были предприняты. Попытки идентифицировать каждый компонент программы самоуправления и их эффективность метарегрессионным анализом были безуспешными [227, 228, 229]. Рекомендация, что лечение должно начинаться с самопомощи и пациенто-управляемого лечения, а не с пассивных методов лечения, предоставляемых медицинскими работниками, основана на мнении экспертов, здравом смысле и экономических соображениях (LoE IV). Однако имеются доказательства, основанные на РКИ, об эффективности лечебной физкультуры (LoE Ib) [230, 231, 232, 67, 233], поддерживающие рекомендацию о последующем акценте на соблюдении режима нефармакологической терапии.

2. Клинический статус пациентов с остеоартрозом бедренного и коленного суставов может быть улучшен, если с пациентами регулярно связываются по телефону.

SOR (strength of recommendation, сила рекомендаций): 66% (95%-ый ДИ 57-75)

Лучшие доказательства, предлагающие ежемесячный телефонный контакт, исходя от непрофессионального персонала, оказывающего поддержку самопомощи для пациентов с остеоартрозом коленного сустава, связаны со снижением боли и улучшением физической функции в течение года, основаны на РКИ, включающем 439 пациентов с остеоартрозом [234]. Анализ последующей подгруппы показал, что регулярный телефонный контакт был связан с облегчением боли (размер эффекта (ES)  $\frac{1}{4}$  0.65,  $P < 0.01$ ) даже у небольшой группы в 40 пациентов, чье лечение лекарственными препаратами и физиотерапией оставалось стабильным [235], и телефонный контакт не влиял на психосоциологические результаты, такие как моральное состояние, удовлетворенность помощью, приверженность лечению или социальную поддержку [236]. Полный размер эффекта для облегчения боли и обеспечения физической функции может быть намного меньшим. Однако нет ни одного опубликованного мета-анализа испытаний телефонного вмешательства. Мета-анализ Варси [226] – программа самоуправления артритом, включал три испытания пациентов с коленным остеоартрозом, в котором телефонный контакт был частью программы [230, 237, 238]. Несмотря на трудность оценки эффективности отдельных компонентов стратегии самоуправления, два из этих исследований продемонстрировали очень маленький, незначительный эффект уменьшения боли [237, 238]. Предполагаемый размер эффекта для этих трех испытаний подобен объединенному размеру эффекта для облегчения боли в 17 самоуправленческих программах (ES  $\frac{1}{4}$  0.12, 95%-ый CI 0.00-0.24) [226]. Суждение, что клинический статус пациентов с остеоартрозом бедренного сустава может быть улучшен, если с пациентами связываются регулярно по телефону, основано на одном только мнении экспертов (LoE IV).

3. Пациенты с симптоматическим остеоартрозом бедренного и колен-

ного суставов могут получить пользу от направления к физиотерапевту для оценки и обучения соответствующим упражнениям для уменьшения боли и улучшения функциональных способностей. Эта оценка может привести к предоставлению вспомогательных устройств, таких как трости и ходунки, соответственно.

Сила рекомендаций: 89% (95%-й ДИ 82-96).

Рекомендации направить пациентов с симптоматическим остеоартрозом бедренного и коленного суставов физиотерапевту, главным образом, поддержаны мнением экспертов (LoE IV). Направление физиотерапевту было рекомендовано 100% группы экспертов и также рекомендуется в 5/5 существующих руководств [223]. Рекомендация направлять пациентов с симптоматическим остеоартрозом коленного сустава физиотерапевту поддержана результатами трех РКИ [223, 79, 69]. Оно продемонстрировало существенный краткосрочный (8 недель) эффект облегчения боли, улучшения физической функции и связанного со здоровьем качества жизни [239]. Другое исследование показало улучшение по индексу WOMAC спустя 1 год после направления на 4-недельную программу физиотерапии [79]; третье продемонстрировало улучшение клинических исходов в сравнении с программой упражнений в домашних условиях [69] (LoE Ib). Однако два других РКИ смешанных программ физиотерапии, включая наколенники и упражнения, показали отсутствие постоянного улучшения по сравнению со стандартным лечением без физиотерапии [113] или симулированного под методы физиотерапии плацебо [80]. Также существуют неопубликованные РКИ по направлению пациентов с симптоматическим остеоартрозом бедра на мультимодальную (смешанную) терапию.

4. Пациенты с остеоартрозом бедренного и коленного суставов должны совершать и продолжать регулярное аэробное укрепление мышц и ряд двигательных упражнений. Для пациентов с симптоматическим остеоартрозом бедренного сустава упражнения в воде могут быть эффективными.

Сила рекомендаций: 89% (95%-й ДИ 93-99).

Рекомендация, что пациенты с остеоартрозом колена должны делать регулярные аэробные двигательные упражнения и домашние упражнения по укреплению четырехглавой мышцы – основная рекомендация в существующих 21/21 руководствах [226] и поддержана систематическим обзором и мета-анализом 13 РКИ [31] (LoE Ia). Объединенный размер эффекта для облегчения боли в умеренном диапазоне как для аэробных (ES  $\frac{1}{4}$  0.52, 95% ДИ 0.34-0.70), так и для укрепляющих мышцы упражнений (ES  $\frac{1}{4}$  0.32, 95% ДИ 0.23-0.42), и объединенный размер эффекта для самосообщаемой неспособности аэробных тренировок 0.46 (95% ДИ 0.25-0.67), и 0.32 (95% ДИ 0.23-0.41) для упражнений по укреплению четырехглавой мышцы. В отличие от этого, рекомендация по продолжению регулярного аэробного укрепления мышц для пациентов с остеоартрозом бедра и диапазон упражнений движения в значительной степени основаны на клинической экспертизе [240] (LoE IV). Доказательства облегчения боли (размер эффекта  $\frac{1}{4}$  0.25, 95% ДИ 0.5-0.39) [68] у пациентов с симптоматическим остеоартрозом бедра для водных упражнений существуют в двух РКИ [68, 241] (LoE Ib).

5. Пациенты с остеоартрозом бедренного и коленного суставов, имеющие вес больше нормы, должны быть стимулированы на похудение и последующую поддержку веса на более низком уровне.

Сила рекомендаций: 96% (95% ДИ 92-100).

Стимулирование на похудение и поддержку веса на более низком уровне у грузных пациентов с остеоартрозом нижних конечностей было рекомендовано всеми членами группы по разработке руководства (100%) и является основной рекомендацией в 13/14 существующих руководствах для управления остеоартрозом нижних конечностей, где этот способ терапии рассмотрен. Рекомендация была поддержана результатами двух высококачественных РКИ [225, 53] (LoE Ib). У пациентов с коленным остеоартрозом размер эффекта для

облегчения боли (ES  $\frac{1}{4}$  0.13, 95% ДИ 0.12-0.38) [225, 53], снижение скованности (0.36 95% ДИ 0.08-0.80) [225] был от небольшого до умеренного с ЧБНЛ=3 (95%-ый ДИ 2-9) [225] для оценки по WOMAC >50%, спустя 8 недель после начала низкоэнергетической диеты (3.4 MJ/day). Далее рекомендация поддержана публикацией недавнего систематического обзора и мета-анализа четырех РКИ с данными по 454 пациентам с остеоартрозом колена [242] (LoE Ia). Объединенный размер эффекта для облегчения боли и улучшения физической функции небольшой (0.20 95% ДИ 0.39 и 0.23 95% ДИ 0.04-0.42 соответственно), с сокращением веса до 6.1 кг в среднем (от 4.7 до 7.6 кг). Метарегрессионный анализ продемонстрировал связь существенного улучшения физических функций с потерей веса >5% или при уровне >0.24% в неделю. Есть неопубликованные РКИ, подтверждающие сравнительную пользу от потери веса у пациентов с остеоартрозом бедра. Рекомендация для пациентов с остеоартрозом бедра о стимулировании на похудение и поддержку веса на более низком уровне, основана на мнении экспертов (LoE IV) и доказательствах взаимосвязи между ожирением и остеоартрозом бедра в исследованиях случай-контроль [243].

6. Вспомогательные средства для ходьбы могут уменьшить боль у пациентов с остеоартрозом бедренного и коленного суставов. Пациентам необходимо давать инструкцию по оптимальному использованию трости или опоры в противоположной руке. Каркасные или передвигающиеся ходунки предпочтительны для пациентов с двусторонним поражением суставов.

Сила рекомендаций: 90% (95%-ый ДИ 84-96)

Хотя нет никаких РКИ, подтверждающих, что использование вспомогательных средств для ходьбы может уменьшить боль у пациентов с остеоартрозом бедра и колена, эксперты полностью поддержали эту рекомендацию (LoE IV), подтвердили, что этим пациентам должна быть дана инструкция по оптимальному использованию трости или опоры в контралатеральной руке.

Эта рекомендация поддержана кинематическими исследованиями возможностей колена с последующим вмешательством использования трости в контралатеральной руке у пациентов с остеоартрозом колена [101], и более ранние исследования биомеханики бедра после использования трости в контралатеральной руке у пациентов с остеоартрозом бедра или колена, имеют трости и палки [102], а также трости рекомендованы для пациентов с симптоматическим остеоартрозом колена 11/11 существующих руководств [226].

7. У пациентов с коленным остеоартрозом и умеренной варусной или вальгусной нестабильностью наколенник может уменьшить боль, улучшить устойчивость и уменьшить риск падения.

Сила рекомендаций: 76% (95%-ый ДИ 69-83)

Доказательства, что боль, скованность и физическая функция значительно улучшаются по Индексу Остеоартроза Университета МакМастера и Западного Онтарио (WOMAC) и Преимущественный опросник больного артритом МакМастера и Торонто (MASTAR) с использованием наколенников у пациентов с остеоартрозом колена получены из Кокрейновского систематического обзора [106] (LoE Ia) и одного РКИ [254], в котором сравниваются использование вальгусного наколенника и медикаментозного лечения с неопреновым рукавом и медикаментозным лечением. Оценка за 6 месяцев показала значительное улучшение по индексу WOMAC с использованием вальгусного наколенника, чем неопренового рукава. Наколенники рекомендуются в 8/9 существующих руководствах для управления остеоартрозом колена, где рассматривался этот метод лечения [226].

9. Каждый пациент с остеоартрозом бедренного и коленного суставов должен получить рекомендацию относительно соответствующей обуви. У пациентов с остеоартрозом колена стельки могут уменьшить боль и улучшить способность передвигаться. Латеральные клиновидные стельки могут облегчать симптоматику у некоторых пациентов с медиальным

большеберцово-бедренным компонентом остеоартроза.

Сила рекомендаций: 77% (95%-ый ДИ 66-88)

Использование латеральных клиновидных стелек для пациентов с медиальным большеберцово-бедренным компонентом остеоартроза рекомендуется в существующих 12/13 руководств для управления остеоартрозом колена [226].

Утверждение, что латеральные клиновидные стельки могут обеспечить облегчение симптомов для пациентов со средним большеберцово-бедренным компонентом остеоартроза, также как уменьшение бокового толчка в колене [246], поддержано тремя наблюдательными исследованиями [246, 247, 248], но не тремя РКИ [249, 250, 112]. Несмотря на то что не было никакого облегчения симптомов (боль, скованность суставов по WOMAC, и шкалам физических функций) в течение 6 месяцев [250] или 2 лет [112] в проспективном РКИ с латеральными клиновидными стельками на 156 пациентах с медиальным большеберцово-бедренным компонентом остеоартроза, использование НПВП было уменьшено и приверженность лечению была лучше в группе лечения. Это было принято исследователями [250, 112] и систематическом обзоре [106], как доказательства, поддерживающие клиническую пользу (LoE IV). Не было никаких контролируемых исследований обуви у пациентов с остеоартрозом бедренного сустава и никаких контролируемых исследований, поддерживающих гипотезу [251], что спортивная или другая обувь, с поглощающей толчки подошвой, обеспечивает симптоматическую пользу у пациентов с остеоартрозом нижней конечности (бедро или колено), уменьшая тяжесть ударов.

10. Некоторые тепловые методы могут быть эффективными для облегчения симптомов при остеоартрозе бедра или колена.

Сила рекомендаций: 64% (95% ДИ 60-68)

Тепло и криотерапия используются очень широко в управлении пациентов с остеоартрозом. Лечение теплом включает множество техник, например, диатермию, накладывание

грелок, погружение в теплую воду или восковые ванночки, в то время как в криотерапии обычно используют прикладывание массивов льда или массажа со льдом. Тот или иной вид термотерапии рекомендуется в 7/10 существующих руководств [226], где эти методы были обсуждены. Доказательства очень ограничены. Единственный систематический обзор [31] (LoE Ia) проанализировал два РКИ: 1) ледяного массажа на 100 пациентах с остеоартрозом колена (100) и 2) массивы льда или коротковолновую диатермию в двух группах из 15 и 17 пациентов с остеоартрозом колена [252]. Массирование со льдом в течение 20 минут 5 раз в неделю в течение 2 недель привело к клинически существенному (29%) увеличению крепости четырехглавой мышцы (ES  $\frac{1}{4}$  1.03, 95% CI 0.44, 1.62), но не имело клинически существенного эффекта на диапазон движения или на ходьбу [100]. Прикладывание массивов льда 3 раза в неделю в течение 3 недель сопровождалось некоторым облегчением боли (средневзвешенное значение СВЗ 2.70 95% ДИ 5.52-0.12) [252], но это не было статистически достоверно. Коротковолновая диатермия не сопровождалась облегчением боли после 3 недель и не было доказательства клинической эффективности после любого метода термотерапии в течение 3 месяцев [252]. Существуют неконтролируемые испытания методов термотерапии у пациентов с остеоартрозом бедра.

11. Чрезкожное электрическое возбуждение нерва (TENS) может использоваться для краткосрочного контроля за болью у некоторых пациентов с остеоартрозом бедра и колена.

Сила рекомендаций: 58% (95% ДИ 45-72)

TENS – рекомендуемое лечение для облегчения боли в 8/10 существующих руководств по управлению остеоартрозом колена. Доказательства эффективности, доступные группе разработчиков руководств лечения OARSI, были получены в Кокрейновском систематическом обзоре, опубликованном в 2000 г. [253] и систематическом обзоре, опубликованном в 2004 г. [254] (ЧБНЛ – число больных, которых необходимо лечить,  $\frac{1}{4}$  2, 95% ДИ 1-5) (LoE Ia). Краткосрочная

эффективность 2–4-недельного лечения TENS в обеспечении клинически существенного облегчения боли у пациентов с остеоартрозом колена была впоследствии подтверждена в недавнем систематическом обзоре и мета-анализе семи РКИ, включающем 425 пациентов [147]. Дозозависимое угнетение ноцицептивной нервной передачи на сегментальном уровне может обеспечить физиологическое обоснование для эффективности TENS [255], при этом серьезные отрицательные воздействия терапии не описаны [147].

Иглоукальвание может иметь симптоматическую пользу у пациентов с остеоартрозом колена.

Сила рекомендаций: 59% (95% ДИ 47-71)

Иглоукальвание рекомендуется как метод терапии для симптоматического лечения пациентов с остеоартрозом колена или бедра в 5/8 существующих руководств [226], в которых это было обсуждено, и эта рекомендация достигла 69%-ого согласия экспертов после осуществления метода Дельфи. Резюме доказательств в клинической эффективности при остеоартрозе нижней конечности, который был доступен группе разработчиков руководств лечения OARSI, показал умеренный размер эффекта для боли (ES  $\frac{1}{4}$  0.51, 95% ДИ 0.23-0.79), скованности (ES  $\frac{1}{4}$  0.41, 95% ДИ 0.13-0.69) и функции (ES  $\frac{1}{4}$  0.51, 95% ДИ 0.23-0.79) с ЧБНЛ 4 (95% CI 3-9). Более ранний (2001) систематический обзор доказательств эффективности иглоукальвания при остеоартрозе колена, который включал семь РКИ и 393 пациента, указал, что реальное иглоукальвание помогает для облегчения боли (LoE Ia), но доказательства относительно улучшения функции были неубедительными [257]. Недавнее РКИ на 352 пациентах с остеоартрозом колена показало очень маленькое, статистически значимое облегчение в интенсивности боли у пациентов после 2 и 6 недель истинного иглоукальвания, но добавление иглоукальвания к курсу консультаций и упражнений, поставленных физиотерапевтами, не обеспечило никакого дополнительного улучшения по индексу WOMAC, шкале боли в течение 6 месяцев [258].



# Диуретики в реальной врачебной практике лечения больных с хронической сердечной недостаточностью



**Хомазюк Т.А., Березуцкий В.И.**

Кафедра пропедевтики внутренней медицины  
Днепропетровской ГМА

В схемы лечения включаются препараты всех групп диуретиков – петлевых, тиазидных, калийсберегающих и ингибиторов карбоангидразы. Однако в связи со значительно более высокой эффективностью основную роль играют именно петлевые диуретики, приоритет которых определяется быстрым, мощным диуретическим и натрийуретическим эффектами [2, 6, 7, 10, 14, 23].

Дискуссионными остаются сегодня мнения клиницистов по поводу оптимальных режимов назначения диуретиков, несмотря на существующие рекомендации ЕОК, АКК, УАК, ВНОК (2001, 2005, 2006, 2009) [8, 9, 13, 14, 16, 18, 20] о режиме активной и поддерживающей долговременной диуретической терапии в противовес тактике ударных доз [9, 14, 20]. Консерватизм реальной врачебной практики интермиттирующего назначения диуретиков в программах пожизненной терапии при ХСН основывается на традиционных представлениях о фармакокинетике сильных короткодействующих петлевых либо тиазидных диуретиков и формировании феноменов «рикошета» и

резистентности. Именно поэтому целесообразность классической тактики ударных доз (1-2-3 дня в неделю по требованию/клиническому эффекту) предполагает восстановление диуретического ответа на препарат выбора, предотвращение побочных реакций или уменьшение их выраженности. Однако у одних больных достаточным оказывается курсовое применение диуретиков, и им не показана длительная поддерживающая терапия; у других эффективно регулярное интермиттирующее их назначение; у третьих при тяжелой ХСН жизненно необходимо постоянное применение больших доз (или сочетанное назначение диуретиков различных групп). Такая тактика обусловлена трудностями объективизации и контроля клинической эффективности диуретической терапии отеочного синдрома при ХСН, особенно на амбулаторном этапе лечения, со стороны как врача общей практики, так и больного. В результате снижается качество жизни пациента, развиваются непредсказуемые эпизоды декомпенсации ХСН, повышаются частота повторных госпитализаций,

риск для жизни [1, 3, 4, 10-12].

Появление на украинском фармацевтическом рынке нового петлевого диуретика торасемида, обладающего высоким профилем безопасности и эффективности, открывает новые возможности оптимизации лечения больных с тяжелой ХСН.

Прием торасемида ассоциируется с:

- улучшением контроля зуволемии;
- уменьшением числа госпитализаций;
- снижением риска метаболических нарушений (НТГ, СД, гиперурекимии, дислипидемии), внезапной смерти (отсутствие значимого электролитного дисбаланса: гипокалиемии, гипомagneмии, гипернатриемии);
- улучшением качества и продолжительности жизни;
- более высокой результативностью других препаратов основной группы (ИАПФ/БРА,  $\beta$ -адреноблокаторов, антагонистов альдостерона), влияющих на долговременный прогноз [1, 2, 5, 15, 17, 19, 21, 26].

Высокая биодоступность торасемида (90%), отсутствие зависимости от приема пищи, длительный период полувыведения (6-8 ч), прогнозируемый стабильный диуретический эффект позволяют использовать невысокие дозы препарата 1 р/сут. Способность препарата блокировать рецепторы альдостерона обуславливает его эффективность при ХСН [2, 9, 15, 24].

Целью исследования была оценка терапевтической эффективности и безопасности применения препарата торасемид – Торсид® производства национальной фармацевтической компании Фармак® – при ХСН.

### Материал и методы

В открытое проспективное исследование в течение 2009 г. было включено 60 больных диспансерной группы поликлиники (ДПП) с декомпенсацией ХСН 2А и Б стадий (III-IV функциональный класс NYHA) на фоне ИБС (стабильная стенокардия напряжения, кардиосклероз постинфарктный или диффузный атеросклеротический), у 48 из них – в сочетании с артериальной гипертензией (АГ) I-II степени. Возраст больных – от 45 до 80 лет (в среднем  $63,4 \pm 2,3$  года). Длительность ХСН составляла от 1 до 5 лет.

Критериями включения считали постепенное (в течение 2-3 дней) нарастание одышки и периферических отеков, снижение переносимости бытовых физических нагрузок. Все больные принимали стандартную терапию по поводу ИБС, АГ и сердечной недостаточности (ИАПФ,  $\beta$ -адреноблокаторы, периферические вазодилататоры, диуретики, низкие дозы сердечных гликозидов, статины, антитромбоцитарные препараты). У 16 больных определен диастолический тип СН (ФВ>45%), у 8 – систолический (ФВ<40%), у остальных – смешанный. До начала исследования пациенты принимали фуросемид в дозе 40-80 мг/сут внутрь (85%) либо торасемид в

дозе 10-20 мг/сут внутрь (15%), в отдельных случаях в сочетании с гидрохлортиазидом и/или спиролактоном в интермиттирующем режиме.

С помощью простой рандомизации (метод «конвертов») больные были разделены на две группы: основную группу составили 30 пациентов, которым назначали торасемид (Торсид®, Фармак®) в дозе 10-20 мг/сут ежедневно внутрь утром после еды однократно, и группу сравнения – 30 больных, которые получали фуросемид ежедневно в дозе 80-120 мг/сут внутрь в 1-2 приема до еды. Пациентам, ранее принимавшим фуросемид в ударном режиме, в связи с декомпенсацией ХСН форсированного диуреза достигали путем удвоения исходной неэффективной дозы препарата. Коррекцию индивидуальной дозы петлевого диуретика осуществляли с учетом клинического диуретического эффекта (анализ водного баланса) и результатов контроля массы тела. Всем больным была рекомендована гипонатриевая диета (до 1,5-2 г/сут) и ограничение приема жидкости в среднем до 1-1,2 л/сут.

В ходе исследования анализировали данные ежедневного самоконтроля больными массы тела и водного баланса, результаты мониторинга объективного статуса, биохимических показателей гомеостаза (электролиты, креатинин, углеводный, липидный профиль, АЛТ, АСТ), а также данные инструментальных методов исследования (ЭКГ и ЭхоКГ): исходные и через 4 нед коррекции программы диуретической терапии.

### Результаты и обсуждение

Анализ 87 амбулаторных карт пациентов с ХСН на фоне ИБС и АГ свидетельствует о приоритетном назначении врачами амбулаторной практики диуретиков в интермиттирующем ударном режиме приема 1-2-3 дня с интервалом 3-7 дней в зависимости от клинического эффекта. В эпикри-

зах стационаров рекомендации о поддерживающей постоянной диуретической терапии были даны лишь в 24% клинических ситуаций. Сочетание диуретиков различных групп у данной когорты больных было назначено в 89% случаев.

Эти данные свидетельствуют о существующей проблеме тактики активной и поддерживающей диуретической терапии в реальной врачебной практике у больных с синдромом ХСН при его декомпенсации и эволюлемической стабилизации [3, 11]. Эта проблема связана, по-видимому, с недостаточной информированностью и консерватизмом не только врачей (приоритеты свойств новых мощных петлевых диуретиков (торасемида), режимов дозирования петлевых диуретиков и преодоления феноменов «рикошета» и резистентности), но и больных, порой вынужденных ежедневно принимать от 7 до 10 и более наименований лекарственных препаратов.

Полученные результаты продемонстрировали способность препарата Торсид® купировать проявления декомпенсации ХСН (усиление одышки, нарастание периферических отеков) в те же сроки, что и при назначении золотого стандарта петлевых диуретиков – фуросемида. В то же время терапия торасемидом требовала от больных некоторого терпения в достижении желаемого облегчения дыхания, знакомого по эффекту первой дозы фуросемида.

Большая эффективность диуретической монотерапии препаратом Торсид® была продемонстрирована в основной группе исследования через 4 нед: стабильное эволюлемическое состояние со стабильной массой тела было достигнуто у всех 30 больных (100%), в то время как в группе сравнения – лишь у 14 (46,7%). Суточный диурез в первые 3 дня составил в основной группе  $2050 \pm 145,3$  мл, в группе сравнения –  $2120 \pm 352,6$  мл.

У больных, принимавших фуросемид в постоянном режиме, эуволемическое состояние сохранялось в среднем 3-5 дней, затем вновь усиливалась одышка, увеличивалась масса тела (более 2 кг за 2-3 дня), что требовало увеличения дозы препарата (с поддерживающей – 40-80 мг/сут до эффективной терапевтической – 80-120 мг/сут) для нового уровня стабилизации центральной гемодинамики. Так, на 2-й неделе приема фуросемида клиника резистентности развилась у 16 больных (53,3%); у 7 из них (43,8%) ее удалось преодолеть увеличением дозы фуросемида на протяжении 2-3 дней (при этом у 4 пациентов возникли гастралгии, у всех – непреодолимая слабость), у остальных был необходим дополнительный прием гидрохлортиазида в дозе до 100 мг/сут и спиронолактона до 200 мг/сут.

Больные, находившиеся на непрерывной диуретической терапии препаратом Торсид®, в течение всех 4 нед принимали поддерживающую дозу 10 мг ежедневно и сохраняли стабильную массу тела; у 17 из них (56,7%) улучшился функциональный класс ХСН.

Таким образом, под наблюдением в группе сравнения с непрерывной монотерапией фуросемидом в динамике 4 нед остались 14 больных.

В обеих группах на фоне регресса отеочного синдрома у больных уменьшилась масса тела: в основной группе в среднем на  $5,8 \pm 0,3$  кг, а в группе сравнения – на  $3,9 \pm 0,3$  кг. Изменился суточный ритм мочеобразования и мочеиспускания – дневной диурез стал преобладать над ночным. В обеих группах наблюдения на фоне проводимой терапии отмечено достоверное уменьшение частоты сердечных сокращений – с  $101,2 \pm 4,3$  до  $78,7 \pm 2,3$  уд/мин на фоне приема препарата Торсид®, с  $104,3 \pm 4,4$  до  $82,6 \pm 2,5$  уд/мин на фоне приема фуросемида. Снижение артериального давления (АД) отмечалось лишь при исходно повышенных показателях (как систолического,

так и диастолического) без коррекции доз других антигипертензивных препаратов – в среднем на 20-15 и до 10 мм рт.ст. в основной и контрольной группах соответственно. Анализ данных ЭхоКГ свидетельствовал об увеличении ФВ левого желудочка (ЛЖ) в основной группе с  $44,5 \pm 1,2$  до  $58,6 \pm 1,5\%$ , а в группе сравнения – с  $45,2 \pm 1,3$  до  $52,4 \pm 1,4\%$ .

Несмотря на то что диуретики не обладают прямым инотропным эффектом, они улучшают сердечную деятельность в покое и при нагрузке за счет нескольких механизмов. Во-первых, они снижают системное сосудистое сопротивление, благодаря чему уменьшение постнагрузки вызывает увеличение ФВ, сердечного индекса и других, связанных с нагрузкой индексов сердечной деятельности. Увеличение ударного объема приводит к уменьшению уровня циркулирующих катехоламинов и дальнейшему уменьшению степени вазоконстрикции. Во-вторых, диуретики способствуют снижению преднагрузки левого желудочка. С уменьшением размеров полости желудочка снижается степень митральной регургитации и, таким образом, увеличивается прямой сердечный выброс. Уменьшая размеры полости и снижая давление наполнения, диуретики способствуют снижению напряжения стенки, улучшению перфузии миокарда и ограничению очагов ишемии.

Особое значение при ХСН имеют свойства торасемида в отличие от других петлевых диуретиков уменьшать темп ремоделирования миокарда левого желудочка, что получило сегодня убедительное патогенетическое обоснование, заключающееся в его способности проявлять свойства антагониста альдостерона [22, 24].

В настоящее время так называемым геномным, не связанным непосредственно с модуляцией натрийуреза, эффектам альдостерона придают существенное значение в модуляции процессов фиброгенеза в сосудистой стенке, миокарде и

почечной ткани за счет активации экспрессии ряда хемокинов (TGFP). Устранением эффектов альдостерона во многом объясняется продемонстрированное в эксперименте и клинических исследованиях торможение миокардиального фиброза при применении торасемида [27, 30]. Показано достоверное увеличение концентрации альдостерона в сыворотке крови у больных ХСН, регистрируемое под влиянием торасемида (но не фуросемида) в условиях блокады альдостероновых рецепторов [28]. Торасемид также обуславливал уменьшение конечного диастолического диаметра и индекса массы миокарда левого желудочка. Способность этого препарата предупреждать нарастание нарушений сократимости левого желудочка при ХСН подтверждало также уменьшение плазменной концентрации мозгового натрийуретического пептида [30]. Способность торасемида тормозить миокардиальный фиброз и, следовательно, прогрессирование нарушений сократительной функции миокарда левого желудочка, а также увеличивать выживаемость больных представляется особенно перспективной при ХСН в сочетании с ИБС и АГ, которым свойственно не только быстрое прогрессирование, но и очень высокий риск сердечно-сосудистых событий в связи с активацией ренин-ангиотензин-альдостероновой системы [2, 27-29].

На фоне проведенной терапии изменений в общем анализе крови ни у одного обследованного больного не отмечали. Представленные в таблице данные свидетельствуют об отсутствии достоверной динамики показателей биохимического состава крови в основной группе, в то время как в группе сравнения на фоне приема фуросемида отмечали гипокалиемию, гипернатриемию, повышение уровня глюкозы, холестерина, триглицеридов, мочевой кислоты, креатинина и трансаминаз (отличия всех показателей после 4 нед приема фуросемида были достоверными).



Таблица. Биохимические показатели крови в динамике диуретической терапии больных с ХСН (М±m)

Показатели	Фуросемид, n=14		Торасемид® (Торсид), n=30	
	Исходные данные	Через 4 нед	Исходные данные	Через 4 нед
Калий, ммоль/л	4,27±0,14	2,59±0,12*	4,31±0,11	4,02±0,12
Натрий, ммоль/л	145,6±1,5	141,4±1,6	141,2±1,4	142,1±1,7
Креатинин, мкмоль/л	106,7±1,8	132,6±1,9*	105,2±1,3	102,7±0,9
АСТ, ед/л	35,8±0,6	31,4±0,7	36,2±0,6	29,8±0,5*
АЛТ, ед/л	48,6±0,5	42,8±0,7*	44,5±0,8	33,6±0,6*
Глюкоза, ммоль/л	4,49±0,15	5,58±0,13*	4,31±0,17	4,45±0,16
Холестерин, ммоль/л	6,7±0,18	8,8±0,18*	6,5±0,14	6,8±0,15
Триглицериды, ммоль/л	3,09±0,15	5,14±0,18*	3,09±0,15	3,21±0,14
Мочевая кислота, мкмоль/л	296,6±7,5	476,7±6,9*	282,7±7,6	310,8±5,1

\* p<0,01.

На этапе тактики достижения форсированного диуреза при декомпенсации ХСН препарат Торсид® требовал разъяснительной беседы с пациентом о сроках наступления достаточного эффекта (8-12 ч) по сравнению с «быстрым облегчением» после «хорошо знакомого» фуросемида (2-2,5 до 4 ч), однако отсутствие «желудочного дискомфорта», труднопереносимой мышечной слабости, стабильное физическое состояние в течение длительного периода времени, уменьшение общего количества таблеток и финансовой нагрузки на лечение сделали выбор больными препарата Торсид® обоснованным. Побочных реакций, которые требовали бы его отмены, в течение 4-недельного периода наблюдения не отмечали.

### Выводы

В реальной врачебной практике существует проблема выбора тактики активной и поддерживающей диуретической терапии у больных с синдромом ХСН при его декомпенсации и эволютической стабилизации, связанная, по-видимому, с недостаточной информированностью и консерватизмом не только врачей (приоритеты свойств новых мощных петлевых диуретиков (то-

расемида), режимов дозирования петлевых диуретиков, преодоления феноменов «рикошета» и резистентности), но и больных, порой вынужденных ежедневно принимать от 7 до 10 и более наименований лекарственных препаратов.

Приоритет эффекта «первой таблетки» диуретика у амбулаторного больного при острой декомпенсации ХСН (1,5-2 ч) принадлежит фуросемиду. Ежедневный прием поддерживающих доз этого препарата (1/2 терапевтической дозы) обеспечивает более эффективные клинические результаты по сравнению с интермиттирующим режимом назначения ударных доз; однако клинически значимая резистентность, требующая коррекции комбинацией с диуретиками других фармакологических групп, развивается у более чем половины больных уже на 5-10-е сутки лечения.

Применение препарата Торсид® (Фармак®) в постоянном режиме в течение 4 нед по сравнению с фуросемидом характеризуется:

- благоприятным биохимическим профилем;
- отсутствием влияния на уровень печеночных ферментов, электролитов в крови, а также на показатели углеводного и

липидного обмена;

- несущественным влиянием на уровень креатинина и мочевой кислоты.

Это делает его актуальным петлевым диуретиком в лечении больных с симптомной сердечной, почечной недостаточностью, в том числе при наличии бессимптомной и симптомной гиперурикемии.

Торсид® является эффективным петлевым диуретиком, безопасным по клиническим данным и метаболическому профилю при длительном применении в непрерывном режиме, позволяющим длительное время поддерживать эволютическое состояние при диуретической монотерапии в комплексе стандартов базисной терапии ХСН. Применение препарата Торсид® позволяет пациенту уменьшить количество принимаемых мочегонных средств и финансовые расходы на необходимость их комбинированного приема, облегчая медикаментозную поддержку и контроль эволюции в амбулаторных условиях (сокращая частоту госпитализаций), обеспечивая приверженность пациента к лечению.

Список литературы находится в редакции

# Нефропротективные эффекты блокатора рецепторов ангиотензина II валсартана у больных артериальной гипертонией



Джунусбекова Г.А., Тундыбаева М.К., Сармасаева А.М., Утеулин М.Т.  
НИИ кардиологии и внутренних болезней МЗ РК, г. Алматы  
Областной кардиологический центр, г. Шымкент

**Артериальная гипертония (АГ), являясь крупнейшей в мире неинфекционной пандемией, представляет собой одну из серьезнейших проблем современного здравоохранения [1]. Прогрессирование данного заболевания значительно увеличивает риск развития тяжелых осложнений, а высокие показатели смертности определяют значимость проблемы для общества.**

В последние десятилетия в развитых странах мира, в первую очередь благодаря широкому использованию эффективных антигипертензивных препаратов удалось добиться снижения частоты таких осложнений АГ, как инфаркт миокарда и инсульт. В то же время, наблюдается неуклонный рост количества случаев терминальной почечной недостаточности у больных АГ [2].

Связь между почками и АГ сложная, образует «порочный круг», где почка является не только «пассивной жертвой» - органом-мишенью, но и активным «соучастником» развития гипертензии и ассоциированных сердечно-сосудистых осложнений [3].

Доказано, что даже незначительное снижение функциональной способности почек коррелирует с повышенным сердечно-сосудистым риском, независимо от других факторов риска [4]. Последнее обстоятельство, по-видимому, объясняется теми метаболическими

и гемодинамическими сдвигами, которые сопутствуют развитию почечной дисфункции и которые обеспечивают в такой ситуации преобладание нетрадиционных факторов риска атерогенеза: альбуминурия/протеинурия, гипергомоцистеинемия, окислительный стресс, системное воспаление и др. [5].

Взаимоотношения дисфункции почек и изменений сердечно-сосудистой системы носят многогранный характер и выстраиваются по типу обратной связи. Проблема кардиоренальных взаимодействий в последние годы является одной из ключевых в кардиологии и нефрологии [4].

Во-первых, это связано со значительным ростом распространенности ССЗ и почечных патологий. Во-вторых, причинами почечной недостаточности все чаще являются не первичные заболевания почек, а системные сосудистые патологии, прежде всего сахарный диабет и артериальная гипертензия, заметную роль играют также

распространенный атеросклероз и ожирение, т.е. заболевания, частота которых в последние десятилетия резко возросла, особенно в развитых странах, охватив не менее 40% населения [6]. В-третьих, многие популяционные факторы риска почечной недостаточности оказались сходными с таковыми для болезней сердечно-сосудистой системы, что в свою очередь подразумевает идентичность ряда методов первичной и вторичной профилактики.

Возникло понятие «кардиоренальный синдром», подразумевающее общность механизмов формирования и прогрессирования поражения сердца и почек при некоторых распространенных в общей популяции заболеваниях [7]. Высокая значимость этого синдрома в современной медицине подтверждается созданием Национальным Институтом Сердца, Легких и Крови США в августе 2004 г. рабочей группы по кардиоренальным взаимодействиям.

При этом в последние годы большое внимание уделяется изучению кардиоренальных отношений именно у больных с АГ. Ведь АГ вследствие широкой распространенности, малосимптомности начала заболевания, наличия высокого риска развития тяжелых осложнений (инсульта, инфаркта миокарда, сердечной и почечной недостаточности) относится к социально значимым заболеваниям [8].

Как известно основными причинами осложнений при АГ являются морфофункциональные изменения (ремоделирование) органов-мишеней: сердца, головного мозга, сосудов и почек. Поражение органов-мишеней выделяют в качестве ключевого критерия, отражающего стадийную эволюцию АГ [9].

При этом, в отличие от поражения других органов-мишеней, повреждение почек при АГ долгое время считалось редким и поздним осложнением, для предупреждения которого достаточно только контроля артериального давления (АД). Однако есть все основания полагать, что представления об истинной распространенности почечной дисфункции при АГ были ранее занижены в первую очередь вследствие недооценки ранних стадий нарушения ренального гомеостаза [10]. Появление новых маркеров дисфункции почек, прежде всего микроальбуминурии (МАУ) и расчетных методов оценки скорости клубочковой фильтрации (СКФ), а также введение надназологического понятия и классификации хронической болезни почек (ХБП), существенно изменили статистические данные [11].

Частота выявления начальной дисфункции почек у больных АГ по данным последних исследований колеблется от 12,3 до 36,4% [12]. Поражение почек при АГ как причина терминальной почечной недостаточности в развитых странах занимает второе место после сахарного диабета и встречается в Западной Европе в 20% среди всех случаев, в Италии – в 45%, в США в 28,3% (у афро-американцев – 38%, у лиц белой расы – 25%) [13; 14].

Имеет немаловажное значение и прогрессивный рост общего числа больных с хронической почечной недостаточностью, оцениваемый рядом авторов как пандемия [15].

Так, в ряде исследований (NHANES III, USRDS) было продемонстрировано, что распространенность дисфункции почек среди взрослого населения может достигать 5-13% общей популяции, существенно увеличиваясь в старших возрастных группах, а также при наличии сахарного диабета и АГ [16; 17].

В менее развитых странах с преобладающим количеством больных АГ, не получающих или получающих неадекватную антигипертензивную терапию и, следовательно, имеющих меньшее достижение целевого уровня АД, вклад гипертонической нефропатии в структуру причин развития терминальной почечной недостаточности, очевидно, еще более значителен.

В связи с вышеизложенным чрезвычайно важной задачей является поиск оптимальных методов медикаментозной коррекции кардиоренальных нарушений у больных АГ.

Основными направлениями лечения больных АГ с сочетанным поражением сердца и почек является кардиопротекция, нефропротекция и ранняя коррекция метаболических нарушений, в т.ч. возникающих при снижении функции почек. Учитывая тесную взаимосвязь и общность факторов риска, механизмов патогенеза сердечно-сосудистого и почечного повреждения при АГ, адекватная кардиопротективная терапия сопровождается эффективным нефропротекцией и, наоборот, способствует существенному снижению у них риска развития сердечно-сосудистых и почечных осложнений.

Существуют по меньшей мере четыре механизма, посредством которых возможен нефропротективный эффект антигипертензивных препаратов: достижение целевого уровня АД; улучшение эндотелиальной функции; умень-

шение протеинурии как независимого фактора прогрессирования нефропатии; предотвращение развития и/или уменьшение клубочковой гипертензии; подавление гипертрофических и пролиферативных процессов в клубочке [18].

Целевой уровень АД для всех пациентов с I-IV стадией ХБП составляет <130/80 мм рт. ст., при выявлении протеинурии более 1 г/сут - < 125/75 мм рт. ст. [19]. Указанные уровни АД способны максимально устранить внутриклубочковую гипертензию у больных с почечным повреждением.

Наибольшую способность улучшать функцию эндотелия по данным экспериментальных и клинических исследований продемонстрировали блокаторы ренин-ангиотензиновой системы (РААС) (ИАПФ и антагонисты рецепторов ангиотензина II - АРА II), вследствие центральной роли гиперактивации РААС, особенно их «тканевого» пула, в повреждении эндотелия и дальнейшего развития ремоделирования миокарда, сосудистой стенки и почек [20].

Нефропротективный эффект данных групп антигипертензивных препаратов опосредуется снижением системного и клубочкового давления; подавлением гипертрофических и пролиферативных процессов; уменьшением проницаемости клубочковых капилляров для белков; торможением накопления внеклеточного матрикса в клубочках; уменьшением воспалительной реакции и фибропластической активности в тубулоинтерстициальной ткани [21].

В рекомендациях Европейского общества по АГ 2007 г. обосновывается целый ряд клинических ситуаций, в которых следует сделать выбор в пользу применения блокаторов РААС - ИАПФ и АРА II. Это анамнез ОИМ и инсульта, ХСН, дисфункция ЛЖ, ГЛЖ, атеросклероз сонных артерий, СД, пароксизмальная форма фибрилляции предсердий, микро/макропротеинурия, МС [22]. Таким образом, блокаторы РААС (ИАПФ и АРА) являются препаратами первой линии в лече-



нии больных АГ высокого и очень высокого риска развития сердечно-сосудистых осложнений, включая наличие почечной дисфункции.

Поскольку достижение целевого уровня АД у больных АГ с почечной дисфункцией более принципиально и в то же время затруднительно, то для большинства пациентов, возможно, потребуется использование комбинированной терапии. Основу такой терапии должны составлять именно блокаторы РААС. Показано, что рациональными комбинациями могут являться комбинации блокаторов РААС с диуретиками и недигидропиридиновыми антагонистами кальция [23].

Одним из наиболее клинически изученных блокаторов РААС, относящихся к группе сартанов, на сегодняшний день следует по праву считать **валсартан**.

Валсартан – лекарственный препарат, молекула которого является активным веществом. Валсартан – антагонист рецепторов ангиотензина II не пептидной природы, конкурентно, высокоспецифично и избирательно блокирует рецепторы подтипа AT<sub>1</sub>. Препарат не блокирует рецепторы подтипа AT<sub>2</sub>, которые продолжают выполнять свою функцию. Исследования показали, что продолжительное внутрибрюшинное введение этого препарата не влияет на аффинность и плотность рецепторов ангиотензина II. Даже в высоких концентрациях Валсартан не связывается со многими другими типами рецепторов [24].

Действие Валсартана приводит к стабильной блокаде AT<sub>1</sub>-рецепторов. Валсартан – препарат, сочетающий высокую эффективность с хорошей переносимостью, отсутствием риска значимых лекарственных взаимодействий и простотой использования. С течением времени не наблюдается увеличения количества заблокированных рецепторов или снижения их чувствительности. Валсартан не изменяет частоту и ритм сердечных сокращений, ортостатическую адаптацию после изменений по-

ложения туловища, а также гемодинамических реакций вследствие симпатической стимуляции после нагрузки. Для реализации терапевтического эффекта препарата не требуется метаболических превращений. Он эффективен независимо от пола и возраста больных, как при кратковременном, так и при длительном применении [25].

Многоцентровые контролируемые исследования по применению этого сартана показали, что Валсартан в дозе 80–160 мг/сут. способен оказывать отчетливый нефропротективный эффект: так у больных с начальной хронической почечной недостаточностью он продемонстрировал выраженное антигипертензивное и антипротеинурическое действие, увеличивал экскрецию натрия, не вызывая серьезных побочных эффектов [26].

По данным Terel и соавт. применение Валсартана один раз в сутки у больных, находящихся на гемодиализе, эффективно снижало систолическое артериальное давление, что, несомненно, является фактором замедления прогрессирования почечной недостаточности и летальности в данной группе больных [27].

Целая серия работ позднее подтвердила позитивные метаболические и нефропротективные свойства Валсартана. Так, в исследовании MARVAL были показаны преимущества Валсартана перед амлодипином в уменьшении выраженности микроальбуминурии у пациентов с сахарным диабетом 2 типа и микроальбуминурией. В исследовании MARVAL принимали участие 332 пациента с СД 2-го типа и микроальбуминурией с или без АГ. В течение 24 недель 169 пациентов получали Валсартан в дозе 80 мг/сут., 163 больных получали амлодипин в дозе 5 мг/сут. АГ у больных, получавших Валсартан, отмечена в 63,3%, в группе амлодипина – 66,8%. Целевым АД было 135/85 мм рт. ст.; если оно не достигалось указанным лекарственным режимом, то добавляли диуретик (бендрофлуазид) или а-блокатор

(доксазозин). На фоне лечения Валсартаном 80 мг/сут уровень альбуминурии достиг нормы в конце периода наблюдения у 29,9% больных, тогда как на фоне терапии амлодипином 5 мг/сут. – у 14,5% (различия высоко достоверны,  $p < 0,001$ ) независимо от снижения давления. Таким образом, его можно применять для снижения протеинурии даже у пациентов с нормальным уровнем АД [28; 29].

В исследовании DROP также показано, что применение Валсартана в дозах 160–640 мг/сут. уменьшает выраженность протеинурии у пациентов с диабетической нефропатией [30].

В японском открытом сравнительном исследовании Shiga Microalbuminuria Reduction Trial (SMART) при одинаковой антигипертензивной эффективности Валсартана и амлодипина, отношение альбумин/креатинин в моче в группе лечения Валсартаном достоверно снизилось на 32%, а в группе лечения амлодипином – увеличилось на 18%. Доля пациентов, у которых был отмечен регресс микроальбуминурии, была достоверно больше в группе Валсартана в сравнении с амлодипином [31].

В связи с установленными в ряде работ нефропротективными эффектами Валсартана у больных с почечной дисфункцией нами было проведено исследование, целью которого явилась оценка нефропротективных возможностей Валсартана компании Actavis (Исландия) – ВА3АР® у больных артериальной гипертензией I–III степени со сниженной почечной функцией.

### Материал и методы исследования

В исследование был включен 41 больной с I–III степенью АГ среднего и высокого риска в возрасте от 30 до 60 лет (в среднем  $48,5 \pm 2$  года) с длительностью АГ  $7,4 \pm 1,8$  года. Диагноз АГ был установлен в ходе предварительного обследования. Больные с сахарным диабетом, ишемической болезнью сердца, гемодинамически значимыми на-

Таблица 1. Клиническая характеристика больных АГ, включенных в исследование

Критерии	Больные АГ, получавшие ВАЗАР® (n=41)
Возраст (годы)	48,5±2
Мужчины (абс. число, %)	19/22
Длительность АГ (годы)	7,4±1,8
ИМТ, кг/м <sup>2</sup>	29,1±0,42
ИТБ	0,9±0,03
Исходное САД, мм рт. ст. Исходное ДАД, мм рт. ст.	178,4±0,54 101,3±0,86
ЧСС (уд./мин)	74,5±1,78
Холестерин (ммоль/л)	5,3±0,66
Креатинин (мкмоль/л)	93,5±1,35
Глюкоза (ммоль/л)	4,9±0,74

рушениями ритма, вторичными формами АГ в исследование не включались. За 2 недели до исследования все гипотензивные препараты были отменены. Клиническая характеристика включенных в исследование пациентов с АГ представлена в таблице 1.

ВАЗАР® назначался в зависимости от уровня артериального давления (АД) в дозе от 40 до 320 мг в сутки в течение 12 недель. При недостаточном гипотензивном эффекте монотерапии ВАЗАР® заменялся на его фиксированную комбинацию – ВАЗАР-Н® (фиксированная комбинация валсартана в дозе 80 мг, 160 мг и тиазидного диуретика гидрохлортиазида в дозе 12,5 мг; валсартана в дозе 160 мг и тиазидного диуретика гидрохлортиазида в дозе 25 мг). При подборе оптимальной терапевтической дозировки ориентировались на самочувствие пациентов, динамику клинического АД, данным суточного мониторингирования АД (СМАД).

СМАД проводилось с использованием портативного аппарата «BPLab» (Россия) в конце отмывочного периода и через 12 недель терапии.

Уровень суточной экскреции альбумина с мочой оценивали радиоиммунологическим методом.

Микроальбуминурию диагностировали при уровне экскреции альбумина с мочой 30–300 мг/сут.

Скорость клубочковой фильтрации определялась по формуле Cockcroft-Gault [32]. Функциональный почечный резерв (ФПР) как клинический маркер внутригломерулярной гипертензии оценивали по изменению СКФ исходно и через 2 часа после проведения пероральной нагрузки мясным белком (из расчета 5 г малосольной отварной говядины на 1 кг массы тела) в условиях адекватного водного режима [32]. ФПР рассчитывали по формуле:

$$\text{ФПР} = ((R2 - R1) / R1) \cdot 100 \%, \quad (1)$$

где R1 – исходная величина СКФ, R2 – величина СКФ после проведения пробы [33].

Значения СКФ стандартизировали путем перерасчета на 1,73 м<sup>2</sup> поверхности тела. Увеличение СКФ в ответ на введение стимулирующего вещества на 10% и более рассматривалось как сохранный ФПР, прирост на 5–10% – сниженный, менее 5% – отсутствующий.

При изучении внутривисцерального кровотока (ВПК) применялось duplexное сканирование (цветовое доплеровское картирование + импульсный доплер). Исследовались

интратренальные: сегментарные и междольевые почечные артерии в проекции 3-х сегментов обеих почек. Определялись максимальная скорость кровотока в систолу (Vps), минимальная скорость кровотока в диастолу (Ved), средняя за цикл скорость (TAMx), систоло-диастолическое отношение скоростей (Vps/Ved), пульсационный индекс (PI) и индекс резистентности (RI).

Исследуемые показатели оценивались исходно и через 3 месяца терапии.

Статистическая обработка полученных результатов производилась с использованием программы «Биостат». Данные представлены в виде M±m. Достоверными считали различия при p<0,05.

### Результаты и обсуждение

После проведения пероральной белковой нагрузки больные АГ были разделены на две группы в зависимости от состояния ФПР. Первую группу составили 25 пациентов с нормальным ФПР, вторую – 16 больных со сниженным либо отсутствующим ФПР. Таким образом, 39% обследованных нами пациентов с АГ имеют нарушение резервной способности почек адекватно увеличивать СКФ в ответ на стимуляцию. Это, по-видимому, свидетельствует о том, что имею-

щиеся нефроны функционируют на пределе своих возможностей (находятся в состоянии гиперfiltrации), а также о том, что прироста СКФ, связанного с включением в работу ранее не функционировавших нефронов и с увеличением диаметра приносящей артериолы, нет, либо он недостаточен, и дополнительная стимуляция белком или другими веществами не способна адекватно повысить фильтрующую способность клубочков.

Все включенные в исследование пациенты закончили его. Большинство пациентов (38 больных – 92,3%) отметили улучшение состояния, только трое больных оценили свое состояние как «без изменений». В ходе лечения препаратами ВАЗАР® и ВАЗАР-Н® все больные оценили переносимость препарата на «отлично» и «хорошо».

Клиническое АД к концу лечения препаратами ВАЗАР® и ВАЗАР-Н® снизилось со  $178,4 \pm 0,54 / 101,3 \pm 0,86$  до  $138,5 \pm 3,1 / 88,2 \pm 1,03$  ( $p < 0,0001$  для САД и для ДАД). Динамика показателей СМАД представлена в таблице 2.

Через 3 месяца лечения препаратами ВАЗАР® и ВАЗАР-Н® у больных АГ установлено значимое улучшение большинства показателей СМАД: среднесуточных значений и вариабельности САД и ДАД, индекса времени и степени ночного снижения САД.

Динамика параметров функционального состояния почек у больных с АГ в зависимости от степени нарушения интратенальной гемодинамики на фоне терапии препаратами ВАЗАР® и ВАЗАР-Н® представлена в таблице 3.

Анализ показателей функционального состояния почек больных АГ показал отсутствие значимых изменений базальной СКФ как исходно между группами, так и в динамике на фоне терапии. Это еще раз подтверждает его недостаточное диагностическое значение на ранних стадиях поражения почек больных АГ. ФПР в группе больных АГ с признаками почечной дисфункции достоверно возрос на фоне 3-месячной терапии препаратами ВАЗАР® и ВАЗАР-Н® ( $p = 0,0012$ ).

Исходный показатель альбуминурии у больных с нарушенным ФПР был достоверно выше по сравнению с таковым у пациентов с сохранным ФПР. Более высокий уровень экскреции альбумина с суточной мочой для больных с АГ с истощенным ФПР свидетельствуют о том, что у этих больных уже имеются существенные структурно-функциональные изменения почечных клубочков с повышением проницаемости базальной мембраны. На фоне лечения содержание микроальбуминурии во второй группе значимо снизилось ( $p = 0,003$ ).

Анализ доплерографических

показателей внутрипочечного кровотока представлен в таблице 4.

На фоне приема препаратов ВАЗАР® и ВАЗАР-Н® большее улучшение кровотока отмечено в группе больных АГ с нарушенным ФПР. Помимо увеличения скорости кровотока в обеих группах, нами определено снижение показателей сопротивления в сегментарных и междолевых артериях обеих почек в группе больных АГ с нарушенным ФПР. Следовательно, под воздействием антигипертензивной терапии препаратами ВАЗАР® и ВАЗАР-Н® происходит нормализация внутрипочечного кровотока. Это, по-видимому, связано с возможностью валсартана снижать непосредственное влияние системной гемодинамики на почечный кровоток, уменьшать продукцию ангиотензина II с прерыванием последующей нейрогуморальной активации. Это в свою очередь обуславливает натрийуретическое и сосудорасширяющее действие, преобладающее в отношении выносящей артериолы, но и способствует восстановлению эндотелиальной вазопротекторной функции, что в комплексе приводит к снижению интрагломерулярного капиллярного давления, подтвержденному в экспериментальных моделях почечной недостаточности, и «разрывает» порочный круг формирования гипертензивного ангионейрофроскеле-

Таблица 2. Динамика показателей суточного мониторирования АД у больных АГ на фоне терапии препаратами ВАЗАР® и ВАЗАР-Н®

Показатель	До лечения (n=41)	На фоне терапии через 3 мес. (n=41)
САД <sub>сут</sub> , мм рт.ст.	171,6±2,57	142,8±2,44*
ДАД <sub>сут</sub> , мм рт.ст.	100,9±1,94	89,7±2,1*
ЧСС <sub>сут</sub> , уд/мин	76,8±1,5	71,5±1,89
Индекс времени САД <sub>сут</sub> , %	87,5±6,6	51,0±6,45*
Индекс времени ДАД <sub>сут</sub> , %	76,4±5,87	44,6±6,81
Вариабельность САД <sub>сут</sub>	16,6±0,89	11,6±0,87*
Вариабельность ДАД <sub>сут</sub>	14,7±0,8	11,6±0,34*
Степень ночного снижения САД, %	5,9±2,5	9,5±1,98*
Степень ночного снижения ДАД, %	8,8±2,6	10,1±1,76



Таблица 3. Влияние терапии препаратами ВАЗАР® и ВАЗАР-Н® на параметры функционального состояния почек больных АГ

Показатель	Больные АГ с норм. ФПР (n=25)		Больные АГ с нарушен. ФПР (n=16)	
	исходно	через 3 мес.	исходно	через 3 мес.
Базальная СКФ, мл/мин	117,8±4,13	114,27±3,45	119,71±4,20	117,5±5,83
ФПР, %	12,4±0,44	13,8±1,03	6,08±0,54*	9,12±0,25*
Альбуминурия, мг/сут	23,12±0,51	24,11±0,45	41,93±2,12*	31,99±1,13*

Примечание. Различия показателей статистически достоверны по сравнению с таковыми: \* – до лечения; # – в 1-й группе.

Таблица 4. Показатели внутривисцерального кровотока у больных АГ на фоне приема препаратов ВАЗАР® и ВАЗАР-Н®

Вид артерии	Показатель	Больные АГ с норм. ФПР (n=25)		Больные АГ с нарушен. ФПР (n=16)	
		исходно	через 3 мес.	исходно	через 3 мес.
Сегментарные артерии	Vps	39,6±	42,5±	38,6±	43,7±
	Ved	16,7±	17,5±	16,3±	19,5±
	TAMx	28,0±	29,6±	28,6±	31,7±
	Vps/Ved	2,8±	2,6±	2,9±	2,5±
	PI	0,9±	0,86±	0,98±	0,81±
	RI	0,63±	0,60±	0,64±	0,56±
Междо-левые артерии	Vps	28,6±	29,2±	28,4±	29,2±
	Ved	11,0±	12,33,6	11,2±	12,5±
	TAMx	19,5±	20,8±	19,3±	20,4±
	Vps/Ved	2,9±	2,60,4	2,7±	2,4±
	PI	0,92±	0,86±	0,94±	0,82±
	RI	0,63±	0,61±	0,68±	0,58±

Примечание. Различия показателей статистически достоверны по сравнению с таковыми: \* – до лечения; # – в 1-й группе.

роза при АГ [34–36]. Указанные факты являются одними из основных механизмов, ответственных за ренопротекторный эффект БРА. Выявленное достоверное увеличение ФПР к концу курса терапии, снижение уровня экскреции альбумина с суточной мочой, улучшение показателей внутривисцерального кровотока позволяет заключить, что препараты ВАЗАР® и ВАЗАР-Н® являются не только эффективными антигипертензивными препаратами у больных артериальной гипертензией, но и проявляют отчетливое нефропротекторное действие. Причем последний эффект оказался наиболее выраженным, по данным нашего исследования, у больных с АГ со

сниженной функциональной резервной способностью почек.

### Выводы

У больных с АГ необходимо оценивать функциональное состояние почек путем определения функционального почечного резерва с целью прогнозирования эффективности антигипертензивной терапии.

У пациентов с АГ по мере снижения функциональной резервной способности почек наблюдается повышение уровня суточной альбуминурии и показателей сопротивления в артериях почек, свидетельствующее о более выраженных структурно-функциональных изменениях в почках.

Оценка функционального состояния почек у больных с АГ на фоне проводимой терапии препаратами ВАЗАР® и ВАЗАР-Н® свидетельствует о достоверном нефропротекторном эффекте препаратов. Этот эффект зависит от выраженности исходного нарушения функционального состояния почек и проявляется значимым повышением показателя функционального почечного резерва через 3 месяца от начала терапии, а также статистически значимым снижением уровня суточной микроальбуминурии и улучшением показателей внутривисцерального кровотока.

Список литературы находится в редакции

# Современные принципы врачевания в лечении артериальной гипертензии на уровне первичной медико-санитарной помощи



Сейсембеков Т.З.

Кафедра внутренних болезней №3 АО «Медицинский университет Астана»

В Казахстане на фоне существенного снижения смертности от болезней системы кровообращения (БСК) в последние годы (с 528,3 в 2007 г. до 309,6 на 100 тыс. населения в 2011 г.) наблюдается постоянный рост показателей общей и впервые выявленной заболеваемости БСК (соответственно за эти годы на 22,7% и 19,4%), особенно артериальной гипертензии (АГ). Так, показатели впервые выявленной АГ в целом по РК в 2007 г. составили 597,3, в том числе у взрослых (18 лет и старше) – 835,8 на 100 тыс. населения, в 2011 г. соответственно 1013,9 и 1432,1; т.е. возросли на 69,7% и 71,3%. При этом, распространенность АГ среди жителей города увеличилась с 468,3 до 948,5 (на 102%), у жителей села – с 742,3 до 1092,6 (на 47,2%). Отмечается заметное превалирование распространенности впервые выявленной АГ у жителей села: в 2007 г. на 58,5% и снижение этого отношения до 15,2% в 2011 г. за счет резко (в 2 раза) возросшей частоты АГ среди городских жителей. Необходимо подчеркнуть, приведены данные 2011, первого года реализации программы «Саламатты Қазақстан», по которой предусмотрены ежегодные скрининговые обследования населения, поэтому следует ожидать в последующем дальнейшего роста частоты АГ в стране.

Диагностика повышенного артериального давления (АД) достаточно проста, лечение общеизвестно, лекарств предостаточно (теперь в РК отпускаются бесплатно!). Однако успехи в лечении этой весьма распространенной патологии, основной причины грозных сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ): ишемической болезни сердца, инфаркта миокарда, инсульта и др. весьма скромны. О каких достижениях медицины мы можем говорить, если не справляемся с такой легко диагностируемой и вполне поддающейся адекватной терапии патологией, как АГ? Причем основная роль в лечении АГ, несомненно отводится первичной медико-санитарной помощи (ПМСП), где боль-

ные практически наблюдаются всю жизнь, а не работе стационаров, тем более теперь функционирующих множества центров. Отдавая должное всем другим службам и специалистам, несколько не умаляя их роль, работу и значимость в здравоохранении, необходимо подчеркнуть, что «качество и эффективность деятельности системы здравоохранения, прежде всего и в большей мере, зависит от состояния амбулаторно-поликлинической помощи!». Одна из основных функций ПМСП наблюдение за здоровьем человека не только в период болезни, а в течение всей жизни; врачи первичного звена ответственны за выявление бессимптомных, клинически здоровых лиц, имеющих

высокий риск ССЗ. Причины неэффективности лечения и роста заболеваемости АГ в условиях ПМСП множество, на ряде из них, позволим остановиться.

Прежде всего – не на должном уровне проводятся лечебные мероприятия, у большинства больных не достигается необходимого, целевого, индивидуально для каждого пациента уровня АД. В этой связи следует уточнить понятия оптимального и целевого АД. В общепринятой классификации оптимальное систолическое АД (САД) <120 мм рт.ст., но не указано до какого уровня ниже. Известно, что САД <100 мм рт.ст. – гипотензия, поэтому не может быть оптимальной, отсюда логично оп-

тимальное САД считать <120 (100-119) мм рт. ст.; аналогично диастолическое АД (ДАД) <80 (60-79) мм рт. ст. Целевой уровень САД, ДАД и пульсового АД (ПАД) различный для разной категорий больных, но он должен быть конкретизирован и индивидуально целевым для каждого пациента с учетом всех его личностных характеристик, факторов риска, характера и особенностей течения заболевания и пр. Известно положение – «Правильный диагноз – уже наполовину правильное лечение!». Понятно, что прежде всего врачу необходимо установить полный, правильный диагноз со всеми индивидуальными особенностями возникновения и течения АГ, определить факторы риска, в том числе психосоциальные (депрессия, хронический стресс, низкое социально-экономическое положение и др.), добиться полного взаимопонимания с больным и т.д.

Здесь необходимо подчеркнуть следующее обстоятельство: в общеизвестных Европейских, Российских и Казахстанских рекомендациях приводятся перечень показаний для проведения суточного мониторинга АД (СМАД): гипертензия «белого халата» и др. По нашему мнению (рано или поздно, придем к этому!) СМАД должен проводиться каждому пациенту АГ, т.к. на основе одномоментного измерения АД в разное время, зачастую выполненного методически неправильно, мы диагностируем АГ, определяем его степень, тактику ведения и пр. Конечно, в настоящее время, имеются определенные трудности в связи с нехваткой оборудования для СМАД. Однако в каждом случае АГ следует подходить индивидуально и обязательно постараться выполнить данное исследование, например у молодого пациента с первые диагностированной АГ, имеющего факторы риска, в том числе наследственного характера. У каждого человека свой хронобиоритм и он касается изменений АД, тем более в условиях АГ. Понятно, что подход в плане диагностики, характеристики АГ и лечения у пациента – холерика должен быть другим, чем у меланхо-

лика; тактика ведения, в частности диагностики и медикаментозного лечения пациента: «сова» или «жаворонок» также различаются, несмотря на все другие одинаковые характеристики и показатели заболевания, пола, возраста и пр. Так, среди основных патогенетических механизмов повышения АД у одного пациента может быть ведущим изменение симпатической нервной системы, у другого – ренин-ангиотензин-альдостероновой системы, у третьего – водно-электролитные сдвиги и т.д., насколько часто определяются и в какой степени учитываются эти особенности у конкретного пациента? Конечно, следует помнить, что уровень АД является очень важным фактором, определяющим тактику ведения больного, но он должен оцениваться в совокупности с другими. В этой связи следует обратить внимание на категории степеней риска при АГ, конкретный индивидуальный учет поражений органов-мишеней, ассоциированных состояний, оценке уровня риска по модели SCORE, в том числе с учетом и относительного риска у молодых.

Следующая причина неэффективности лечения и роста заболеваемости АГ – не проводится профилактики этого заболевания. Известно, что профилактика подразделяется на первичную, вторичную и третичную. Ни одна из них в данном случае, не реализуется. Ещё в VI–V вв. до н.э. в древнекитайском трактате Лао Цзы было подчеркнуто «Обычно врач лечит последствия болезни, только хороший врач пытается предотвратить болезнь, но главное во врачебном искусстве – умение сохранить здоровье!». Общеизвестна истина «Любое заболевание легче предупредить, чем его лечить!». Выдающийся терапевт, один из основателей Российской терапевтической школы М.Я. Мудров, будучи деканом медицинского факультета Московского университета на своей первой лекции студентам подчеркивал: «Взять в свои руки людей здоровыми, предохранить их от болезней... предписать им надлежащий образ жизни – есть чест-

но для врача и спокойно. Ибо легче предохранить от болезней, нежели их лечить, и в сем состоит первая его обязанность!». Среди броских афоризмов и изречений английского художника и философа Френсиса Бекона обращает на себя внимание следующее: «Первая обязанность медицины – сохранение здоровья, вторая – лечение болезней». Как четко, в 8 словах значимость профилактики отметил великий М.В. Ломоносов: «Несравненно легче настоящее здоровье соблюсти, нежели потерянное возвратить!». И наконец, величайший хирург («хирург от бога!») Николай Иванович Пирогов в 1854 г. сказал: «Будущее принадлежит медицине предохранительной», т.е. предупредительной, профилактической, может быть (посчитаем!) – этот период уже наступил?! Со студенческих лет врачам известно положение о том, что если один из родителей страдает гипертонической болезнью, вероятность заболеть у детей составляет 30%, если же оба родителя – эта вероятность возрастает до 50%! Задача врача, наблюдающего данную семью, правильно организовать профилактические мероприятия и свести эту вероятность до нуля. Профилактика останется основополагающим, фундаментальным в здравоохранении и ни одна, даже сверхсовременная инновационная технология в медицине не заменит её! Подробно мероприятия по профилактике ССЗ, в том числе АГ, излагаются в соответствующих Европейских (2007) и Российских рекомендациях (2011).

Важной составляющей тактики ведения и методологии лечебно-диагностического и профилактического процесса на уровне ПМСП являются давно известные, оправданные многовековой практикой, порой незаслуженно забытые или несоблюдаемые каноны важнейших основ врачевания, в частности – **индивидуальный подход!** В настоящее время, это положение как никогда становится обязательным. Проведенный нами опрос слушателей циклов усовершенствования и специализации показал недостаточную реализацию данного положения в



целом во врачебной среде и особенно в условиях ПМСП. Так, проводя обследование, диагностируя заболевание, назначая лекарственную терапию и рекомендации пациенту с АГ врач, зачастую, не соизволит индивидуализировать свою тактику ведения таких пациентов. Индивидуальный подход – залог успеха лечебно-профилактических мероприятий при АГ в условиях ПМСП.

Наши утвержденные стандарты и протоколы диагностики нацеливают врача на определенный диапазон диагностических, лечебных, профилактических, реабилитационных и других мероприятий в зависимости от заболевания. Они практически мало предусматривают (учитывают) обязательные индивидуальные различия каждого пациента. На практике нередко приходится сталкиваться с таким положением, когда врач, ссылаясь на протокол и опасаясь замечаний со стороны контролирующих органов, к примеру оставляет неэффективный у данного пациента препарат, или боится изменить дозу, порядок приема препарата, не укладывающийся в рекомендованные, хотя надобность в подобном имеется, остается хорошо обосновать с разъяснениями необходимость таких изменений. К сожалению, как правило, врачи не желают «лишней работы и хлопот», оставляют лечение в соответствии с имеющимися рекомендациями. Индивидуальный подход, особенно в лечебно-профилактической работе у пациентов с АГ может предусматривать «отходы», отступления от устоявшихся традиций, утвержденных алгоритмов и протоколов.

Для больного АГ важна оценка состояния сосудистой системы, поэтому в последние годы в критерии стратификации риска включены ультразвуковые признаки утолщения стенки артерии (ТИМ $>0,9$  мм) или атеросклеротические бляшки магистральных сосудов; скорость пульсовой волны от сонной к бедренной артерии  $>12$  м/с; лодыжечно-плечевой индекс  $<0,9$ . Всем ли пациентам с АГ в условиях ПМСП проводят эти исследования, учитывается ли вклад сосудистого ком-

понента в становлении, развитии, прогрессировании, соответственно в лечении АГ?

Есть определенный для каждого заболевания диапазон достаточно широких клинических, лабораторных, функциональных и других показателей, изменения которых в динамике наблюдения не выходят за пределы нормы. Однако в каждом случае их интерпретации надо подходить индивидуально, учитывать все факторы возможного колебания и влияния конкретной ситуации на эти показатели. Поясним на примере частоты сердечных сокращений (ЧСС), легко определяемой частоты пульса. Перед измерением ЧСС пациенту необходим физический покой по крайней мере в течение 5 мин при комнатной температуре, измерение пульса осуществляется пальпаторно, с периодом не менее 30 сек. Следует как минимум провести 2 измерения. Однако на практике этих методических подходов не придерживаются. К примеру, обследуемый пациент пришел в поликлинику и попал на прием к врачу после длительного сидения и ожидания приема – частота пульса одна, или был принят сразу без ожидания и сидения – частота другая. Частота пульса для взрослого человека в норме колеблется от 60 до 80. Важно интерпретацию частоты пульса при динамическом наблюдении проводить с учетом его колебаний в пределах нормы. Так, на приеме пациента, частота пульса которого 74, за две недели на приеме у того же врача у него было 64. В обоих случаях в пределах нормы, что успокаивает врача. А если учесть, что за одно сокращение левый желудочек выбрасывает в аорту 60–70 мл крови, полученная разница в 10 сокращений скажется дополнительной нагрузкой в 600–700 мл. Такое увеличение у больных с патологией сердца скажется значимо. Поэтому, несмотря на нормальную частоту пульса в обоих случаях врач должен делать соответствующие выводы. ЧСС является важным фактором, определяющим потребление миокардом кислорода, а также коронарную перфузию, и соответственно,

развитие миокардиальной ишемии. У больного АГ этот показатель чрезвычайно важен и должен быть всесторонне (возраст, типологическая характеристика пациента, хроноритм и суточные колебания АД и др.) оценен с учетом проводимой терапии, в частности бета-адреноблокаторами.

Существенное значение в тактике ведения больных АГ имеют возраст-половые различия. В практической жизни пациенты с АГ молодого (18–44 лет), среднего (45–59 лет) пожилого (60–74 лет) и старческого (75 лет и старше) возраста получают стандартные дозы лекарственных средств, рекомендации врача по режиму и диете мало разнятся у молодого или пожилого больного, порою не учитываются национально-этнические особенности, устоявшиеся привычки, наконец возможности пациента к соблюдению тех или иных рекомендаций врача. Одни и те же тактические подходы, одна и та же доза препарата независимо от пола (мужчина, женщина), социального положения (работающий, пенсионер, инвалид), профессии, длительности болезни, сопутствующих заболеваний и пр. Пациенты массой тела в 100 и 50 кг получают одинаковую дозу, рекомендации по двигательному режиму для рабочего и служащего практически одинаковы. У мужчин и женщин принципы оценки риска и подхода к профилактике и лечению одинаковы, однако у женщин особо следует обратить внимание на курение, избыточную массу тела, прием пероральных контрацептивов и толерантность к глюкозе. Не определяются вместе с пациентом реальные, конкретные для каждого больного цели в отношении изменения образа жизни, искоренения различных факторов риска. Зачастую у пациента с АГ имеют место несколько факторов риска, борьба со всеми факторами риска на практике нереальна, приводит к невыполнению врачебных рекомендаций.

Одним из существенных (на наш взгляд, обязательных!) и достаточно эффективных, мероприятий профилактического и реабилита-

ционного плана в условиях ПМСП является организация и проведение обучения самих больных в различных профилизованных школах для пациентов. Школы – это совокупность средств и методов индивидуального и группового воздействия на пациентов и население, направленная на повышение уровня их знаний, информированности и практических навыков по рациональному лечению заболевания, профилактике осложнений и повышению качества жизни. Более подробно эти вопросы отражены в информационно-методическом пособии «Школа здоровья для пациентов с артериальной гипертензией», подготовленного НИИ кардиологии и внутренних болезней и рекомендованные МЗ РК для внедрения. Единственно, что хотелось подчеркнуть при обучении в Школе пациентов с АГ, так же, как и в других Школах, желательно присутствие родственников больных. Доказано, что семейный подход к обучению больных, в отличие от несемейного, способствует лучшему усвоению и стойкому закреплению полученных знаний и навыков, созданию устойчивой мотивации к длительной немедикаментозной и лекарственной терапии, приводя к достоверной редукции модифицируемых факторов риска и улучшению клинического течения заболевания. Здесь уместно вспомнить одно из положений ВОЗ, руководствуясь которым, следует проводить занятия в Школе: «Если мы Вас лечим – то помогаем сейчас; Если мы Вас учим – то помогаем всегда!».

Современные, оснащенные новейшими технологиями диагностики и лечения лечебно-профилактические организации, научные центры безусловно обеспечивают высокую эффективность медицины. Но, с одной стороны, новые средства диагностики и лечения, которыми наука вооружает врача, а с другой – узкая специализация и технификация медицины, при несоблюдении правил и фундаментальных основ врачевания чрезвычайно вредны. Порой за лабораторно-инструментальными данными врач

не видит личности больного, становится как бы бездушным «диспетчером», направляющим пациента из лаборатории в лабораторию, от прибора к прибору, а далее к консультантам. Подобные обстоятельства становятся привычным, обычным для ПМСП и вызывают массу нареканий населения.

Неумение врача общаться с пациентом является главным фактором, ведущим к неудовлетворенности пациента и его родственников проводимым лечением, к несчастным случаям и последующему судебному разбирательству! В этой связи следует напомнить известное всем врачам со студенческих лет знаменитое изречение великого Сократа: «Нельзя лечить тело, не лечя душу!» и высказывание писателя, врача В.В. Вересаева «Врач может обладать громадными распознавательными талантами, уметь улавливать тонкие детали своих назначений, и всё же останется бесплодным, если у него нет способностей покорять и подчинять себе душу больного». Найти «тропинку к душе больного» было необходимо во все времена, а в настоящее время тем более, и особенно в условиях ПМСП, где больной терапевтического профиля, как правило, наблюдается длительно, годами!

Современный термин «Compliance» – согласие, краеугольный камень хорошей медицинской практики коммуникации «врач – пациент». Согласие – важнейшее звено в психологии лечебно-диагностического и профилактического процесса, в частности приверженности больного к лечению, в том числе и фармакотерапии. Последнее очень актуально в настоящее время, когда постоянно растет число лекарственных средств, используемых при лечении многих заболеваний.

Приверженность (или комплаентность) – это степень совпадения поведения пациента с рекомендациями врача. Одна из самых серьезных и распространенных трудностей медицинской практики – когда больные не придерживаются назначенного лечения. Большинство имеют частичное согласие принимать

назначенные лекарства, 40–70% из них не принимают от 10 до 40% назначенных им для систематического приема лекарств. Как заметил Сервантес: «Даже самое лучшее лекарство не поможет больному, если он его не станет принимать!!!».

Причины отказа многочисленны и разнообразны, как разнообразны варианты отношения личности к лечению вообще и к приему конкретного лекарства. Наиболее часто приверженность в отношении лекарственной терапии определяется как прием, по крайней мере, 80% препарата от должного. При хронических заболеваниях, а большинство терапевтических к ним и относится, приверженность к лечению снижается с течением времени. Весьма показательны указанные положения при АГ, что необходимо иметь в виду врачу с первых дней контакта с больным, тем более в динамике наблюдения в последующем. Проблемы приверженности, связанные с характером терапии, определяются переносимостью, эффективностью и удобством выбранного режима терапии. Здесь уместно привести высказывания С.П. Боткина «Когда Вы даёте больному таблетку, он должен вылечиться не от нее, а от того, как Вы это делаете!». Решение многих вопросов приверженности к лечению можно и следует реализовать через проводимые Школы для пациентов АГ.

Ещё два момента, также давно хорошо известные всем, однако не в должной мере используемые врачами в повседневной практике. Первое – диета, не рассматривая хорошо известные всем аспекты диеты при АГ, хотелось бы, чтобы назначение диеты шло через призму изречения великого Сократа: «Мы не для того живем, чтобы есть, а **едим для того, чтобы жить!**». И второе, тоже очень всем знакомое – двигательная активность (всё живое движется), только в движении нормальное осуществление всех функциональных потребностей организма и пр. Как очень кратко, но ёмко сказал древнегреческий философ Плутарх: «**Движение – кладовая жизни!**». Открывайте эту кладовую разумно,

используйте максимально с пользой для каждого пациента индивидуально запасы кладовой!

Итак, мы остановились только на ряде известных положений, на которые не обращают достаточного внимания, или они не реализуются в условиях ПМСП при лечении АГ (и не только!) – это:

- Достижение индивидуально целевого уровня САД, ДАД и ПАД.
- Проведение первичной, вторичной и третичной профилактики заболевания.
- Обязательное использование Школ больных АГ.
- Добиться «комплаинса» («тропинка к душе больного»).
- Добиться полной приверженности пациента к лечению.
- Интерпретация данных клинических, лабораторных и других методов исследования – индивидуально с учетом конкретной ситуации.
- Строго индивидуальный подход к лечению (обследованию, профилактике, в целом тактике ведения пациента).

Следует ещё раз подчеркнуть основополагающую роль ПМСП в современных условиях. Практическое здравоохранение обогатилось новыми усовершенствованными, высокоинформативными инновационными методами и технологиями в диагностике и лечении самых различных заболеваний. Вместе с тем, значимость многих старых положений и принципов основ врачевания в широком смысле остаются незыблемыми, а даже более востребованными в настоящее время, особенно в условиях ПМСП.

Однако для успешной реализации вышеизложенных положений на уровне ПМСП необходимо проведение ряда организационных мероприятий, т.к. у нас, в целом в отрасли страдает организация лечебно-реабилитационного и диагностического процесса. Приходится констатировать, что регламентируемые во всех мероприятиях, в том числе и в «Государственной программе реформирования и развития здравоохранения РК

на 2005–2010 гг.» акценты на развитие ПМСП, на самом деле работали недостаточно. Об этом свидетельствует, в частности повсеместная неукомплектованность врачами – участковыми терапевтами и педиатрами, семейными (СВ) и общей практики (ВОП) этого звена даже в столице и крупных городах, не говоря о сельском здравоохранении. О какой полноценной лечебно-диагностической и профилактической работе, реформировании и совершенствовании здравоохранения можно говорить, если нет соответствующих кадров уже на первом этапе оказания медицинской помощи? Пока такое положение с острой нехваткой кадров на уровне ПМСП продолжает оставаться. Было исключением, сейчас стало правилом, что большинство участковых терапевтов ведут полуторную-двойную нагрузку. В этой связи небезынтересно ещё раз процитировать Н.И. Пирогова, замечательные его слова, сказанные в 1854 году «Прежде всего действовать административно, а потом уже врачебно!», которые подтверждаются и в наши дни. Так, по данным С.Л. Вардосанидзе (2002) низкое качество медицинской помощи в 83,1% связано с несовершенной организацией лечебно-диагностического процесса, и в меньшей степени – с ресурсами учреждения (2%) и работой персонала (15%).

Назрела настоятельная необходимость пересмотра существующей системы организации общественного здравоохранения по усилению и практическому внедрению, особенно на уровне ПМСП конкретных мероприятий по эффективной системе профилактики, лечения и реабилитации заболеваний, что возможно только при правильно организованной амбулаторно-поликлинической службе. Однако для этого необходимо пересмотреть их функции и обязанности, уточнить и конкретизировать ряд аспектов работы, в частности, чтобы врач отвечал за конечный результат – показатели здоровья прикрепленного контингента населения, разработать критерии оценки этой работы. Су-

щественным недостатком является то обстоятельство, что нет нормативно-правовой закрепленной ответственности врача за конечные результаты лечения. Необходимо пересмотреть нагрузку, время, отведенное на прием одного пациента в амбулаторно-поликлинической сети. Так, участковому терапевту на это дается всего 15 мин. За такое короткое время невозможно полноценно провести опрос, обследование больного, оговорить и назначить лечение, всё записать в амбулаторной карте, заполнить массу других документов (даже с помощью медицинской сестры). Когда составлялись эти нормативы? Сейчас совсем другое время, больные уже не те, обоснованы их требования соответствующего внимания к себе. Кроме того, следует учесть то обстоятельство, что подавляющее большинство больных на приеме у участковых врачей лица пожилого и старческого возраста, у которых сочетания нескольких заболеваний и т.д. В этой связи следует отметить рекомендации Эдинбургской декларации Всемирной Федерации по медицинскому образованию (1988 г.), которая гласит, что каждый пациент должен иметь возможность в лице врача встретить человека, во-первых подготовленного в качестве внимательного слушателя, тщательного наблюдателя и только затем – эффективного клинициста, а также человека, обладающего высокой восприимчивостью в сфере общения. Обращает внимание то положение, что врач как клиницист поставлен на 3-м месте. Когда и как уложиться в эти критерии, в отведенное время участковым врачам, СВ, ВОП? Будем надеяться, что в реализации программы «Саламатты Қазақстан» ПМСП как основа, фундамент всей медицины займет надлежащее место, что несомненно скажется положительно на постановке всей лечебно-диагностической, профилактической и реабилитационной помощи населению нашей страны.

*Список литературы находится в редакции*



# Фармакоэкономическое обоснование целесообразности применения бисопролол+гидрохлортиазид при артериальной гипертензии



Гуляев А.Е., Ермекбаева Б.А., Нургожин Т.С.  
Центр наук о жизни Назарбаев Университета, г. Астана

**Общеизвестно, что артериальная гипертензия (АГ) является одним из наиболее распространенных заболеваний во всем мире и одним из ведущих факторов риска развития фатальных сердечно-сосудистых событий и сердечно-сосудистой смертности.**

Артериальная гипертензия в Республике Казахстан, как и во всех странах с развитой экономикой – также актуальная медико-социальная проблема. Статистика показывает, что в Казахстане болезни системы кровообращения занимают первое место среди всей заболеваемости и первое место в структуре смертности среди населения. По данным эпидемиологических исследований, артериальной гипертензией страдает более трети взрослого населения Казахстана. Распространенность АГ составляет 15-20%, а у лиц старше 65 лет она превышает 50%. За последние годы заболеваемость населения болезнями системы кровообращения возросла более чем в 1,9 раза. Заболеваемость артериальной гипертензией в 2008 г. 855,5 на 100 000 человек (всего заболевших – 132 933 человека – 1 пациент на 100 граждан), что больше показателя 2007 г. в 1,4 раза – 597,3

на 100 000 человек (93009 человек – 1 пациент на 200 граждан) [<http://www.mz.gov.kz/index.php?wakk=Russia/Media/PressRelizy/12052009rus1>]. По данным Агентства РК по статистике, в 1998 г. зарегистрировано 17,4 случаев гипертензии на 10 тыс. взрослого населения, в 2010 г. этот показатель возрос до 88,5 случаев [<http://inform.kz/rus/article/2380223>].

Важнейшим условием уменьшения смертности пациента с АГ является достижение целевого уровня артериального давления и его удержание в основном с помощью лекарственных средств. Поэтому выработка тактики лечения АГ считается одной из наиболее важных проблем современной кардиологии. В настоящее время около 60% больных АГ получают регулярную антигипертензивную терапию, однако лишь у 21,5% из них лечение можно считать достаточно эффективным. Таким образом, крайне актуальной за-

дачей становится внедрение в практику антигипертензивных препаратов, обладающих высокой эффективностью, удобством приема и оптимальным соотношением «цена-качество».

Современный антигипертензивный препарат должен не только снижать уровень артериального давления (АД), но и положительно влиять на пораженные органы-мишени, при этом уменьшая вероятность развития инсультов, инфаркта миокарда, и смерти. Сравнение отдельных групп антигипертензивных средств и отдельных препаратов при выборе оптимального варианта терапии проводят именно с этих позиций. Среди большого количества групп препаратов для лечения артериальной гипертензии (АГ) обращают на себя внимание бета-блокаторы (ББ) и диуретики. Именно эти группы среди антигипертензивных препаратов являются наиболее полно изученными. В послед-

ние 20 лет ББ рассматриваются в числе основных антигипертензивных препаратов и рекомендованы в качестве средств первого ряда в национальных и международных клинических рекомендациях по лечению АГ. Снижение артериального давления под действием бета-адреноблокаторов реализуется путем уменьшения сердечного выброса, угнетения секреции ренина, образования ангиотензина II и альдостерона за счет блокады бета-адренорецепторов юктагломерулярного аппарата почек, блокады пресинаптических  $\alpha$ -адренорецепторов, способствующих выделению норадреналина из симпатических нервных окончаний, снижения вазомоторной активности центральной нервной системы и перестройки барорецепторных механизмов дуги аорты и каротидного синуса. Антигипертензивная эффективность ББ изучалась во многих рандомизированных клинических испытаниях (РКИ), результаты которых обобщались в нескольких мета-анализах. Так, мета-анализ 18 исследований бета-адреноблокаторов и диуретиков в малых и больших дозах, включивший 48 220 пациентов со средним сроком наблюдения около 5 лет, показал, что бета-адреноблокаторы, обеспечивая среднее снижение АД на 5-6 мм рт.ст., достоверно уменьшали риск развития инсульта и застойной сердечной недостаточности, тогда как влияние на общую смертность, сердечно-сосудистую смертность и частоту развития ишемической болезни сердца (ИБС) оказалось недостоверным. Именно этот крупный мета-анализ во многом определил отношение к бета-адреноблокаторам как к препаратам первого ряда для лечения АГ, что нашло отражение в международных и национальных рекомендациях. Выполненный позднее сравнительный мета-анализ показал, что бета-адреноблокаторы и диуретики

оказались так же эффективны, как и антагонисты кальция (5 исследований, 23 454 больных), по влиянию на частоту развития мозговых инсультов, ИБС, хронической сердечной недостаточности (ХСН), сердечно-сосудистых событий, сердечно-сосудистую и общую смертность. К началу XXI в. была накоплена достаточно большая доказательная база по применению бета-адреноблокаторов при АГ, что нашло отражение в согласительном документе экспертов Европейского общества кардиологов по бета-адреноблокаторам, в котором антигипертензивная эффективность бета-адреноблокаторов и их влияние на конечные точки при сочетании АГ с некоторыми клиническими ситуациями были оценены как имеющие уровень доказательности «А» [Осадчий К.К. Бета-адреноблокаторы при артериальной гипертензии: фокус на бисопролол//Кардиология. - 2010. -N1.- С.84-89].

Особое место среди бета-адреноблокаторов занимает бисопролол. Будучи амфотильным, т.е. растворяющимся как в жирах, так и в воде, этот препарат выводится из организма двумя путями – с помощью почечной экскреции и печеночного метаболизма. Это обеспечивает большую безопасность применения у больных с сопутствующими поражениями печени и почек, пожилых больных, а также низкую вероятность лекарственного взаимодействия (с циметидином, барбитуратами, фенитоином, рифампицином и др.). Длительное применение бисопролола у больных АГ может вызывать обратное развитие гипертрофии левого желудочка. Поскольку медикаментозное лечение должно проводиться регулярно и длительно, лекарственные препараты, назначаемые с этой целью, должны быть удобными в применении и хорошо переноситься больными [Документ о соглашении экспертов по блокаторам  $\beta$ -адренергических

рецепторов. Рабочая группа Европейского общества кардиологов по бета-блокаторам. Кардиоваск. тер.и проф. 2005; 1: 99–124; Ощепкова Е.В. Роль  $\beta$ -блокаторов в лечении артериальной гипертензии. Атмосфера. Кардиология. 2005; 3: 39–42].

Широкое применение бета-блокаторов на протяжении длительного времени было несколько ограничено ввиду возможности неблагоприятного влияния на углеводный и липидный обмен [Ram CV. Beta-blockers in hypertension// Am J Cardiol. 2010 Dec 15;106 (12):1819-25.]. В ряде случаев ББ способны удлинять гипогликемические состояния и маскировать симптомы гипогликемии [Fonseca VA. Effects of beta-blockers on glucose and lipid metabolism//Curr Med Res Opin. 2010 Mar; 26 (3):615-29]. Существует также вероятность повышенной атерогенности при использовании не-селективных бета-блокаторов [Kato T, Yamada H, Matsubara H. Treatment of hypertension in patients with diseases of the aorta and peripheral arteries//Nihon Rinsho. 2011 Nov; 69 (11):2020-4]. Однако, все сказанное относится к старому поколению препаратов, появление селективных бета-блокаторов практически снимает эти проблемы [Fonarow GC. A review of evidence-based beta-blockers in special populations with heart failure//Rev Cardiovasc Med. 2008 Spring; 9(2):84-95; Mairesse S, Blacher J, Safar ME. Focus on beta-blockers for vascular specialists in 2012//J Mal Vasc. 2011 Dec; 36(6):339-47]. Многочисленные исследования селективного  $\beta_1$ -адреноблокатора бисопролола фумарата у больных с артериальной гипертензией свидетельствуют об отсутствии отрицательного влияния на течение метаболического синдрома [Gueyffier F, Bulpitt C, Boissel J-P et al. Antihypertensive drugs in very old people: a subgroup meta-analysis of randomised controlled

trials. Lancet 1999; 353: 793–6], это же подтверждается и в отечественном исследовании, констатирующем метаболическую нейтральность действия и даже достоверное снижение уровня триглицеридов [Г.Ш. Тулепбергенова. Применение Бисоптада Плюс в лечении Артериальной гипертензий и Метаболического синдрома у пожилых//Фармация Казахстана. - №10.- 2011].

К началу XXI в. накоплена достаточно большая доказательная база по применению бета-адреноблокаторов при АГ, что нашло отражение в согласительном документе экспертов Европейского общества кардиологов по бета-адреноблокаторам, в котором антигипертензивная эффективность бета-адреноблокаторов и их влияние на конечные точки при сочетании АГ с некоторыми клиническими ситуациями были оценены как имеющие уровень доказательности «А» [Осадчий К.К. Бета-адреноблокаторы при артериальной гипертензии: фокус на бисопролол//Кардиология.- 2010.-N1.-С.84-89].

По Рекомендациям Европейского общества артериальной гипертензии в настоящее время возможно использование двух стратегий стартовой терапии АГ: монотерапии и низкодозовой комбинированной терапии с последующим увеличением количества и/или доз лекарственного средства при необходимости. Комбинация двух препаратов в низких дозах должна быть предпочтительна у больных с высоким или очень высоким риском осложнений. Низкодозовая комбинированная терапия на старте лечения предусматривает подбор эффективной комбинации препаратов с различными механизмами действия.

В одном из исследований [Frishman W, Bryzinski B, Coulson L et al. A multifactorial trial design to assess combination therapy in hypertension. Arch Inter Med 1994; 154: 1461–8] изучали эффективность комбини-

рованного применения бисопролола и гидрохлортиазида у 512 больных с мягкой и умеренной АГ, при этом каждый препарат назначали в различных дозах (бисопролол от 2,5 до 20 мг, гидрохлортиазид от 6,25 до 25 мг). Было показано, что комбинированное назначение этих препаратов в минимальных дозах хорошо переносится больными, при этом наблюдается снижение диастолического АД до 90 мм рт. ст. и ниже у 61% больных. Эти же результаты были получены в последующих исследованиях при лечении пациентов со стадией I и II гипертензии [Papadopoulos D.P, Papademetriou V. Low-dose fixed combination of bisoprolol/hydrochlorothiazide as first line for hypertension: a review of the rationale and clinical evidence// Angiology. 2009, Oct-Nov; 60(5):601-7].

В период с 1987 по 2007 г. в США был проведен анализ опубликованной литературы по сравнению комбинированной терапии с фиксированными дозами с одновременным введением двух отдельных препаратов, который показал, что большинство исследований с фиксированными дозами антигипертензивных комбинаций составили большую часть публикации – 53%. Действительно, клинические испытания показали, что фиксированные дозы комбинированной терапии имеют ряд потенциальных преимуществ перед использованием их по отдельности – это повышение эффективности проводимого лечения, снижение частоты побочных эффектов, снижение затрат на здравоохранение и повышение комплаентности пациента [Neutel JM. The use of combination drug therapy in the treatment of hypertension//Prog Cardiovasc Nurs. 2002 Spring; 17(2):81-8; Israili ZH, Hernández-Hernández R, Valasco M. The future of antihypertensive treatment//Am J Ther. 2007 Mar-Apr; 14(2):121-34; Chrysant SG.

Using fixed-dose combination therapies to achieve blood pressure goals//Clin Drug Investig//2008; 28(11):713-34]. Кроме того, низкие дозы комбинации бисопролола и гидрохлортиазида могут быть подходящей альтернативой для пациентов пожилого возраста с систолической гипертензией [Benetos A, Adamopoulos C, Argyriadis P, Bean K, Consoli S, Safar M. Clinical results with bisoprolol 2.5 mg/hydrochlorothiazide 6.25 mg combination in systolic hypertension in the elderly//J Hypertens Suppl. 2002 Feb; 20(1):S21-5].

Итак, практически все специалисты в области артериальной гипертензии согласны с тем, что лечение должно быть более агрессивным, чем это было ещё в недалёком прошлом, оно должно быть индивидуальным и обеспечивать не только достижение целевого уровня артериального давления, но и сохранение, насколько это возможно, приемлемого уровня качества жизни. Фиксированные низкодозовые комбинации антигипертензивных препаратов представляют собой очень полезный инструмент в повседневной клинической практике, как в качестве первой, так и второй линии терапии, поскольку именно эти лекарственные средства значительно повышают вероятность достижения быстрого эффекта, а хорошая переносимость и удобство схемы приёма гарантирует сохранение хорошего качества жизни пациента [Gaciong Z, Symonides B. Hypertension 2010: what was new for the cardiologist?//Expert Opin Pharmacother. 2010 Nov; 11(16):2579-97.].

Как составные части комбинированных препаратов особо выделяются диуретики и  $\beta$ -адреноблокаторы. Хотя после публикации NICE Guideline в 2006 г., применение  $\beta$ -блокаторов в качестве первой линии терапии при гипертонической болезни



было подвергнуто некоторому сомнению, но недавняя переоценка European Society of Hypertension guide lines 2009 вернула всё на свои места, восстановив приоритет  $\beta$ -адреноблокаторов [Bielecka-Dabrowa A, Aronow WS, Rysz J, Banach M. Current place of beta-blockers in the treatment of hypertension//Curr Vasc Pharmacol. 2010 Nov; 8(6):733-41].

Особенная ценность комбинированных форм на основе  $\beta$ -блокатора и диуретика подчёркивается для азиатской популяции. Авторы исследования в 11 азиатских странах на основании клинического опыта с учетом фармакогеномики утверждают, что в качестве терапии первой линии  $\beta$ -адреноблокаторы имеют особую роль у азиатских пациентов при неосложненной гипертензии, а также при артериальной гипертензии и сопутствующими заболеваниями, такими как сердечная недостаточность или ишемическая болезнь сердца, в том числе и после инфаркта миокарда. Указывается, что некоторые недостатки  $\beta$ -блокаторов в большей степени связаны со старыми препаратами этого класса. В целом, в качестве текущей рекомендации для современной клинической практики в Азии принято решение поощрять увеличение объёма надлежащего использования  $\beta$ -блокаторов в комбинированных формах [Tomlinson B, Dalal JJ, Huang J, Low LP, Park CG, Rahman AR, Reyes EB, Soenarta AA, Heagerty A, Follath F. The role of  $\beta$ -blockers in the management of hypertension: an Asian perspective. Curr Med Res Opin. 2011 May; 27(5):1021-33.; KeXu, Chen Hui\*, Xu Rong, Wang Ping, Gu Shifen, Ru Lin, Zeng Fandian Pharmacokinetics of the combination hydrochlorothiazide and bisoprolol tablet in Chinese healthy young male and female volunteers//Asian Journal of Pharmacodynamics and Pharmacokinetics Paper ID 1608-2281-2008-08020131-07].

Однако, несмотря на наличие огромного клинического материала в отношении комбинации  $\beta$ -адреноблокаторов и диуретиков, в частности относительно комбинации бисопролола и гидрохлортиазида, целесообразность широкого использования в конкретной системе здравоохранения должна быть обоснована фармакоэкономически. Эту роль и выполняет представленный ниже материал.

**Целью** настоящего исследования явилось проведение клинко-экономического анализа использования комбинированного препарата Бисоптад Плюс (производитель: STADA) с фиксированными дозами: бисопролол 5 мг/гидрохлортиазид 12,5 мг и бисопролол 10 мг/гидрохлортиазид 25 мг в лечении артериальной гипертензии в сравнении с бисопрололом 5 мг по данным рандомизированного двойного слепого клинического исследования.

### Материал и методы

Объектом исследования в данном анализе явился Бисоптад Плюс (бисопролол/гидрохлортиазид) – комбинированный препарат с фиксированными дозами. Фармакоэкономический анализ проведен путем моделирования клинических данных, содержащихся в работах, отвечающих требованиям доказательной медицины. Поиск таковых проводился по базе PubMed и найдены публикации, утверждающие, что бисопролол в комбинации с гидрохлортиазидом по данным суточного мониторингирования артериального давления достоверно эффективнее снижал АД, чем препараты бисопролол и гидрохлортиазид,

использованные в качестве монотерапии.

### Результаты и обсуждение

При проведении фармакоэкономического анализа мы использовали в качестве основного источника данные, полученные в рандомизированном, двойном слепом исследовании [Frishman WH, Burris JF, Mroczek WJ, Weir MR, Alemayehu D, Simon JS, Chen SY, Bryzinski BS. First-line therapy option with low-dose bisoprolol fumarate and low-dose hydrochlorothiazide in patients with stage I and stage II systemichypertension//J Clin Pharmacol.-1995 Feb; 35(2):182-8], в котором анализировалась терапия бисопрололом в комбинации с гидрохлортиазидом.

Целью использования антигипертензивных препаратов явилось снижение уровня систолического артериального давления (САД) и диастолического артериального давления (ДАД) на  $\geq 10$  мм рт. ст. В таблице приведены показатели снижения САД и ДАД в течение 4 недель.

Данные, представленные выше, позволяют нам использовать их для фармакоэкономических расчетов. Степень снижения артериального давления достигалась применением одной таблетки препаратов. Уровень цен, сложившийся на рынке, на антигипертензивные препараты составляет: 1 таблетка бисопролол 5 мг+гидрохлортиазид 12,5 мг – 34 тенге (1020 тенге в месяц), 1 таблетка бисопролола 5 мг – 34 тенге (1020 тенге в месяц), 1 таблетка гидрохлортиазида – 27 тенге (830 тенге в месяц): стоимость комбинации двух препаратов составля-

Таблица. Показатели снижения САД и ДАД в течение 4 недель

	Бисопролол + гидрохлортиазид	Бисопролол	Гидрохлортиазид
САД	-15,8 мм рт.ст.	-10,0 мм рт.ст.	-10,2 мм рт.ст.
ДАД	-12,6 мм рт.ст.	-10,5 мм рт.ст.	-8,5 мм рт.ст.

ет 1830 тенге. 1 таблетка бисопролол 10 мг+гидрохлортиазид 25 мг – 45 тенге (1350 тенге в месяц), 1 таблетка бисопролола 10 мг – 50 тенге (1500 тенге в месяц), 1 таблетка гидрохлортиазида – 27 тенге (830 тенге в месяц): стоимость комбинации двух препаратов составляет 2030 тенге. Из этих представленных данных можно просчитать, что стоимость достижения целевого уровня снижения артериального давления выявляется из соотношения для бисопролол+гидрохлортиазид:

15,8 мм рт. ст. – 1020 тенге,

1 мм рт. ст. – х

Отсюда стоимость достижения целевого уровня САД составляет **64,5** тенге.

Для сравнения возьмем в расчет терапию комбинации бисопролола и гидрохлортиазида  $34+27 = 61$  тенге (1830 тенге в месяц):

10,1 мм рт.ст. – 1830 тенге

1 мм рт.ст. – х

Из этого расчета получаем стоимость достижения целевого уровня САД, который составил **181,2** тенге.

Таким образом, при учете в качестве критерия уровня САД применение бисопролола + гидрохлортиазида приведет к экономии **116,7** тенге на каждого пациента в месяц.

Фармакоэкономический расчет достижения целевого уровня ДАД аналогичен: для бисопролол+гидрохлортиазид – 27 тенге (810 тенге в месяц), для комбинации двух препаратов составляет **1830** тенге. Затраты в месяц на стабилизацию ДАД составят: бисопролол+гидрохлортиазид – **80,9** тенге, комбинация бисопролола и гидрохлортиазида – **192,6** тенге и экономия составляет **111,7** тенге.

В среднем экономия при переходе на комбинированную терапию бисопролол + гидрохлортиазид составит **114,2** тенге в месяц на одного пациента. Если учитывать, что больные с артериальной гипертензией принимают

препараты всю жизнь, годовичная экономия при использовании бисопролол+гидрохлортиазид должна составить **1 370,4** тенге на 1 пациента. Если рассчитать это хотя бы на 1 000 пациентов, экономия средств составит **1 370 000** тенге.

Данный анализ цен позволяет оценить затраты, связанные с лечением артериальной гипертензии (стоимость начального препарата и стоимость поддерживающей терапии) и визитами к врачу для коррекции дозы и/или замены неэффективного препарата. Показателями эффективности терапии могут быть время до достижения контроля АД и стоимость лечения. Как видно, использование бисопролол+гидрохлортиазид более выгодно, чем использование этих же препаратов, только в качестве монотерапии.

Таким образом, общеизвестно, что лечение артериальной гипертензии значительно снижает частоту сердечно-сосудистых заболеваний. Однако ситуация с достижением целевых значений артериального давления далека от идеальной: так, даже в США лишь 33% больных АГ имеют целевые уровни АД, а в Казахстане, согласно нашим расчётам и наблюдениям – не более 8%. Основной причиной является многофакторность АГ, поскольку у больного одновременно имеется несколько механизмов подъёма и поддержания повышенного АД. Поэтому монотерапия эффективна максимум 40% пациентов [William J. Elliott Is fixed combination therapy appropriate for initial hypertension treatment?//Current Hypertension Reports. 2002 Volume 4, Number 4, 278-285, DOI: 10.1007/s11906-996-0005-z]. Одним из путей улучшения ситуации является расширение показаний для использования комбинированной антигипертензивной терапии, при этом у большинства больных требуется изменение стратегии лечения. Так, если ранее

комбинированную терапию использовали лишь на второй ступени лечения (в случае неэффективности монотерапии), то в настоящее время накапливается все больше и больше сведений о том, что более удачна стратегия начинать лечение сразу с комбинации у подавляющего большинства пациентов. Безусловно, появление фиксированных комбинаций открывает в этой связи большие перспективы. К преимуществам фиксированных комбинаций антигипертензивных средств над произвольными относятся [L.M. Prisant, J.M. Neutel, K. Ferdinand, V. Papademetriou, V. DeQuattro, W.D. Hall, and M.R. Weir Low-dose combination therapy as first-line hypertension treatment for blacks and non blacks//J Natl Med Assoc. 1999 January; 91(1): 40-48; Joel M. Neutel Low-dose antihypertensive combination therapy: its rationale and role in cardiovascular risk management//American Journal of Hypertension 12, 73S-79S (August 1999)|doi:10.1016/S0895-7061(99)00112-0; Zachariah PK, Messerli FH, Mroczek W. Low-dose bisoprolol/hydrochlorothiazide: an option in first-line, antihypertensive treatment//ClinTher. 1993 Sep-Oct; 15(5):779-87.]:

- Простота назначения и процесса титрования дозы, повышающая приверженность пациентов к лечению (как известно, эта приверженность обратно пропорциональна количеству принимаемых препаратов).
- Потенцирование антигипертензивного эффекта препаратов, входящих в данную комбинацию.
- Увеличение количества «ответчиков» на назначение лекарственной формы за счет разнонаправленности антигипертензивного эффекта компонентов препарата.
- Уменьшение частоты побочных эффектов как за счёт небольшой дозы препаратов, входящих в состав

таблетки, так и за счёт их взаимной нейтрализации.

- Уменьшение стоимости лечения (фиксированные комбинации всегда дешевле, чем, если бы назначались два компонента в тех же дозах по отдельности).

Комбинация β-блокатор и диуретик привлекает к себе внимание прежде всего из-за своей невысокой стоимости. Как известно из фармакоэкономических исследований, оба этих класса препаратов являются самыми дешёвыми по сравнению с другими (ингибиторы АПФ, антагонисты рецепторов к ангиотензину II, α-блокаторы) [Papadopoulos DP, Papademetriou V. Low-dose fixed combination of bisoprolol/hydrochlorothiazide as firstline for hypertension: a review of the rationale and clinical evidence//Angiology. 2009 Oct-Nov; 60(5):601-7.; Jiang H, Ke YN The clinical efficiency and safety of bisoprolol hydrochlorothiazide in patients with mild to moderate essential hypertension//Zhonghua Xin Xue Guan Bing ZaZhi. 2006 Jul; 34(7):605-8. Benetos A, Consoli S, Safavian A, Dubanchet A, Safar M. Efficacy, safety, and effects on quality of life of bisoprolol/hydrochlorothiazide versus amlodipine in elderly patients with systolic hypertension//Am Heart J. 2000 Oct; 140(4):E11]. Как видно, и наши расчёты стоимости затрат на использование комбинации бисопролол+гидрохлортиазид свидетельствуют о том, что она меньше, чем стоимость использования бисопролола и гидрохлортиазида в монотерапии. Согласно проведённого исследования экономия при переходе к применению данной комбинации составит в год не менее 1 370 000 тенге на 1000 пациентов. Есть все основания утверждать, что комбинация бисопролол/10 мг + гидрохлортиазид 12,5/25 мг (Бисоштад Плюс) целесообразна для широкого использования в условиях

привычной клинической практики в Республике Казахстан.

Уместным считаем указать, что эта комбинация, безусловно, отвечает требованиям рациональности с позиций патофизиологии и фармакологии. Так, при их совместном применении нейтрализуется ряд побочных эффектов и контррегуляторных механизмов. Бета-блокаторы, будучи активными антигипертензивными препаратами, все же вызывают такие побочные явления, как задержка натрия и повышение тонуса периферических сосудов, что ослабляет их антигипертензивную эффективность. Назначение диуретиков, механизм действия которых связан с мочегонным и вазодилатирующим действием, приводит к выведению жидкости из организма с потерей натрия и активацией ренин-ангиотензин-альдостероновой системы, что позволяет усилить действие β-блокаторов, а также предотвратить или, по крайней мере, уменьшить негативные реакции, возникающие при назначении последних. Бета-блокаторы, в свою очередь, подавляя активность симпатической и ренин-ангиотензин-альдостероновой систем, усиливают антигипертензивное действие диуретиков и уменьшают выраженность нежелательных побочных реакций, связанных с их действием [Prisant LM, Weir MR, Frishman WH, Neutel JM, Davidov ME, Lewin AJ. Self Reported Sexual Dysfunction in Men and Women Treated With Bisoprolol, Hydrochlorothiazide, Enalapril, Amlodipine, Placebo, or Bisoprolol/Hydrochlorothiazide// J ClinHypertens (Greenwich);1999 Jul; 1(1):22-26].

Есть данные, что β-блокаторы препятствуют развитию гипокалиемии, возникающей при применении мочегонных препаратов. Так, например, пролонгированный высокоселективный β-блокатор бисопролол, обладая высокой

селективностью, абсолютно нейтрален в отношении углеводного и липидного обмена, не ухудшает периферический кровоток. Имеются данные об улучшении на фоне лечения бисопрололом перфузии мозга, т.е. бисопролол лишен подавляющего большинства побочных эффектов β-блокаторов [Frishman WH, Burris JF, Mroczek WJ, et al. First-line therapy option with low-dose bisoprololfumarate and low-dose hydrochlorothiazide in patients with stage I and stage II systemic hypertension//J Clin-Pharmacol 1995 Feb; 35(2):182-8; Lewin AJ, Lueg MC, Targum S, Cardenas P.A clinical trial evaluating the 24-hour effects of bisoprolol/hydrochlorothiazide 5 mg/6.25 mg combination in patients with mild to moderate hypertension//ClinCardiol;1993 Oct; 16(10):732-6]. В настоящее время на казахстанском фармацевтическом рынке появилась новая фиксированная комбинация высокоселективного β-блокатора бисопролола и гидрохлортиазида. Следует особо отметить, что в настоящее время именно эта фиксированная комбинация β-блокатора и диуретика отвечает всем современным требованиям, предъявляемым к антигипертензивной терапии. Доминирующее значение именно этой комбинированной формы для азиатской популяции является основанием для рекомендации его максимально широкого применения в РК.

Проведенный анализ демонстрирует преимущества препарата Бисоштад Плюс (бисопролол 5 мг+гидрохлортиазид 12,5; бисопролол 10 мг+гидрохлортиазид 25 мг) по параметрам фармакоэкономической целесообразности, что может служить основанием для рекомендации к включению его в Формулярные списки и иные перечни лекарственного обеспечения в условиях клинической практики Республики Казахстан.





# ЮБИЛЕЙНЫЙ XX РОССИЙСКИЙ НАЦИОНАЛЬНЫЙ КОНГРЕСС «ЧЕЛОВЕК И ЛЕКАРСТВО»

15–19 апреля 2013 года • Москва

## ОСНОВНЫЕ НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЕ НАПРАВЛЕНИЯ КОНГРЕССА:

□ Новые прогрессивные технологии диагностики, лечения и профилактики основных заболеваний человека □ Результаты изучения генома человека – практическому здравоохранению □ Редкие болезни. Новейшие технологии диагностики и лечения □ Персонализированная медицина □ Рациональная фармакотерапия в педиатрии □ Некоторые аспекты женского здоровья с позиции врачей различных специальностей □ Важные задачи вакцинопрофилактики и иммунодиагностики заболеваний человека □ Депрессивные и болевые расстройства в общей медицинской практике – актуальная междисциплинарная проблема. Пути решения □ Непрерывное образование врача первичного звена как основа повышения качества медицинской помощи

**Образовательные формы:** пленарные доклады, актовые лекции, пленумы, конференции, телеконференции, научные симпозиумы, дискуссии, совещания, деловые встречи, клинические разборы, лекции для практикующих врачей, образовательные семинары, школы для практикующих врачей, конкурсы научных работ молодых ученых, конкурс студенческих научных работ

## ШКОЛЫ ДЛЯ ПРАКТИКУЮЩИХ ВРАЧЕЙ ПО СПЕЦИАЛЬНОСТЯМ:

□ Кардиология	□ Акушерство и гинекология	□ Педиатрия (гастроэнтерология)
□ Гастроэнтерология	□ Фтизиатрия	□ Педиатрия (догоспитальная помощь)
□ Внутренние болезни	□ Клиническая фармакология	□ Педиатрия (кардиология)
□ Химиотерапия и антибиотики	□ Стоматология	□ Педиатрия (неврология и нейрогенетика)

## КОНКУРСЫ НАУЧНЫХ РАБОТ МОЛОДЫХ УЧЕНЫХ ПО СПЕЦИАЛЬНОСТЯМ:

□ Кардиология	□ Стоматология	□ Гастроэнтерология
□ Внутренние болезни	□ Клиническая фармакология	

## КОНКУРС СТУДЕНЧЕСКИХ НАУЧНЫХ РАБОТ ПО ТЕМЕ:

■ «Новое в фармакотерапии основных заболеваний человека»

В РАМКАХ КОНГРЕССА ПРОХОДИТ выставка современных лекарственных средств, новых информационных технологий, изделий медицинского назначения и специализированных изданий

К КОНГРЕССУ ГОТОВИТСЯ «Федеральное руководство по использованию лекарственных средств» (XIV выпуск)

ПЕРИОД ДОКУМЕНТОВ	Дата принятия	Дата окончания
Заявки на симпозиум, телеконференцию, семинар, дискуссию, лекцию (доклад) и пр.	01.09.12	28.12.12
Тезисы	01.09.12	15.12.12
Конкурсные работы	01.09.12	18.01.13
Регистрационные карты	01.09.12	08.04.13
Заявки на участие в выставке	01.09.12	07.03.13

## КОНТАКТЫ:

Тел/факс: (499) 267-50-04, (499) 261-22-09 (секретарь)

Тел.: (495) 785-62-72 (научная программа), (495) 785-62-71 (выставка и реклама)

E-mail: [publish@medlife.ru](mailto:publish@medlife.ru) (тезисы)

[reg@medlife.ru](mailto:reg@medlife.ru) (регистрационные карты)

[trud@medlife.ru](mailto:trud@medlife.ru) (заявки на участие в научной программе, конкурсные работы)

[stend@medlife.ru](mailto:stend@medlife.ru) (заявки на участие в выставке)

Официальный сайт конгресса: [www.medlife.ru](http://www.medlife.ru)

Адрес для переписки: 109153, Москва, а/я № 52 Секретариат Оргкомитета конгресса «Человек и лекарство»

# Возможно ли повышение эффективности терапии артериальной гипертензии в настоящее время?



**Темникова Е.А.**

Кафедра внутренних болезней и поликлинической терапии  
Омская государственная медицинская академия

**Последние десятилетия тема медикаментозной терапии артериальной гипертензии (АГ) не сходит со страниц периодических медицинских изданий, её продолжают обсуждать на конференциях и конгрессах, планируются и проводятся новые исследования, изучающие возможности лечения как самой АГ, так и её осложнений. И это при том, что в арсенале врачей на сегодняшний день уже имеются мощные антигипертензивные средства, доказавшие своё положительное влияние на прогноз и качество жизни пациентов.**

В чём причина сохранения актуальности проблемы ведения больных с АГ? Ответ очевиден, в первую очередь, в неудовлетворительных результатах лечения в реальной, «типичной» практике. С чем связаны неудачи?

Одним из факторов, обуславливающих сложность терапии, может быть изменение «портрета» современного больного. Данные последних эпидемиологических исследований свидетельствуют о том, что всё чаще современный пациент с АГ имеет сочетанную патологию, которая не только ухудшает прогноз жизни, но и требует назначения многокомпонентной терапии. Так, в исследовании Пифагор II 77% пациентов с АГ при опросе отметили наличие у них факторов риска и ряда сопутствующих состояний (Результаты фармакоэпидемиологического исследования больных артериальной гипертензией в России ПИФАГОР II [1]).

По зарубежным источникам более половины больных с АГ при обращении к врачу уже имеют ассоци-

ированные клинические состояния, наиболее частым из которых является ИБС [2].

В Российской Федерации, по данным Национальной программы ПРЕМЬЕРА, стабильную стенокардию диагностируют на амбулаторном этапе у 66% больных АГ [Российское исследование ПРИВИЛЕГИЯ: сравнительная эффективность периндоприла и эналаприла в контроле артериального давления у больных артериальной гипертензией. 2008.-N 2.-С. 12-15]. При исследовании популяции больных с ИБС частота сочетания АГ и ИБС оказывается ещё выше. Так, в регистре REACH, распространённость АГ у больных ИБС составляла 81,8% [3]. Такое сочетание хронической сердечно-сосудистой патологии определяет требование назначения постоянной медикаментозной комбинированной терапии. Причём и российские, и европейские рекомендации по диагностике и лечению АГ предполагают необходимость уже на старте лечения применение у пациентов высокого и очень высокого

риска двух- и, даже трёхкомпонентной антигипертензивной схемы лечения. А кроме этого, при сочетании АГ и ИБС должны быть назначены ещё, как минимум, и антиагреганты, и гиполипидемические средства. Таким образом, больному необходимо регулярно принимать не менее 4-5 препаратов. Нежелание и невозможность соблюдения такой схемы теми, кому она назначена, и является, по мнению многих учёных и практикующих врачей, главной причиной отсутствия ожидаемых при лечении АГ результатов. Именно поэтому проблеме приверженности терапии в настоящее время уделяется особое внимание. По данным разных исследователей, до 50% больных АГ самостоятельно прекращают лечение, назначенное врачом [4-7].

В эпидемиологическом исследовании Cardiomonitor в 5 европейских странах (Великобритания, Франция, Италия, Испания и Германия) приверженность к лечению сохраняли только 1/3 больных. Интересно, что даже при пессимистическом подходе к оценке выполнения собственных



рекомендаций, лечащие врачи зачастую переоценивают эффективность назначенного ими лечения и степень приверженности больных рекомендациям. Так, в исследовании реальное достижение целевого уровня АД наблюдалось лишь в 37% случаев, в то время как врачи считали, что целевое АД достигается у 76% леченных ими больных [5].

Причины, приводящие к низкой приверженности к терапии, можно разделить на следующие группы: связанные с пациентом; связанные с врачом; социально-экономические; обусловленные характером самой терапии. Как правило, практикующие коллеги основную вину за неудовлетворительные результаты лечения возлагают на «неправильного» пациента, который нарушает врачебные указания. Но так ли всегда прав сам доктор? Длительное время пациента в здравоохранении воспринимали как некий пассивный субъект, который безоговорочно выполняет назначенные ему врачом предписания. Частично такое отношение сохраняется и сейчас. Хотя совершенно ясно, что если мы не поймём и не примем во внимание психологические, культурные, социальные, индивидуальные и другие особенности пациента, то сам пациент точно так же не будет брать во внимание наши рекомендации. По замечательному совету Дейла Карнеги необходимо «уметь встать на позицию другого человека и понять, что нужно ему, а не вам». Если следовать этому совету, врачу необходимо учитывать целый ряд моментов при назначении терапии: использование максимально простых схем лечения, применение длительно действующих препаратов, с минимально выраженными побочными эффектами, подбор оптимальных, при возможности, фиксированных лекарственных комбинаций. При внешней простоте, последний приём (использование фиксированных комбинаций) оказался настолько действенным в повышении приверженности пациентов к лечению, что в Европейских рекомендациях 2007 г. и их обновлении 2009 г. был рекомендован как следующий шаг за первоначальной монотерапией, когда добавление второго препарата необходимо для контроля АД, или как

первый шаг лечения, когда высокий сердечно-сосудистый риск делает желательным ранний контроль АД. Российские рекомендации 2010 г. дали ещё более жёсткие установки. «Отказаться от назначения фиксированной комбинации АГП можно только при абсолютной невозможности ее использования, т.к. фиксированная комбинация АГП:

- всегда будет рациональной,
- является самой эффективной стратегией достижения и поддержания целевого уровня АД,
- обеспечивает лучшее органопротективное действие и уменьшение риска ССО,
- позволяет сократить количество принимаемых таблеток, что существенно повышает приверженность пациентов лечению».

Данные мета-анализа эффективности применения фиксированных комбинаций свидетельствуют, что при любой исследованной патологии использование фиксированной комбинации препаратов приводило к увеличению степени соблюдения рекомендаций по сравнению с той же «свободной» комбинацией на 26% [8].

Кроме этого, применение комбинированных гипотензивных препаратов с фиксированными дозами имеет несколько патофизиологических обоснований. Например, при использовании такой терапии появляется возможность воздействия на разные звенья патогенеза АГ, один компонент комбинированного препарата может нейтрализовать контррегулирующие механизмы, активирующиеся действием другого и снизить побочные эффекты этого действующего вещества. В результате при использовании фиксированной комбинации возможно достижение более выраженного гипотензивного эффекта по сравнению с применением монотерапии. При этом снижается необходимость в использовании высоких доз препаратов, а значит и уменьшение вероятности развития побочных эффектов.

Появление новых фиксированных комбинаций всегда повышает возможности лечащего врача и увеличивает вероятность достижения желаемого результата. Тем более, если в состав новой фиксированной комбинации препарата Алотендин, входят

два таких действующих вещества, как  $\beta$ -адреноблокатор (БАБ) бисопролол и антагонист кальция (АК) амлодипин.

Несмотря на недавнюю дискуссию по поводу места  $\beta$ -адреноблокаторов при лечении АГ, эффективность этого класса препаратов в терапии больных с АГ, тем более осложнённой АГ не вызывает сомнений. Это доказано в значительном количестве исследований, проведённых с плацебо и в сравнении с различными классами антигипертензивных препаратов у больных различного возраста (исследования MRC, ANBP, MAPHY, STOP-Hypertension, MRC-II и SHEP, CAPPP и др.), в ряде мета-анализов (2000 г. Мета-анализ рандомизированных клинических сравнительных исследований по лечению АГ WHO/ISH Blood Pressure Trialists' Collaboration; 2003 г. – мета-анализ J. Staessen et al.; 2003 г. мета-анализ B. Psaty et al.; 2005 г. BPLTC – мета-анализ 27 исследований АГ; 2008 г. мета-анализ Blood Pressure Lowering Treatment Trialists Collaboration).

Бета-блокаторы остаются одним из основных классов в последних европейских и российских рекомендациях по диагностике и лечению АГ. Так как «широкомасштабные мета-анализы по имеющимся исследованиям подтверждают, что основные классы антигипертензивной терапии не отличаются значительно по степени снижения АД...» и «нет бесспорных доказательств, что основные классы антигипертензивной терапии различаются по влиянию на сердечно-сосудистый риск...» [9].

Что касается антагониста кальция III поколения амлодипина, то этот препарат также хорошо изучен и имеет доказательную базу, подтверждающую его эффективность в различных клинических ситуациях. Это ряд клинических исследований (ALLHAT – сравнение с ТД, ИАПФ,  $\alpha$ -АБ), CAMELOT (сравнение с ИАПФ), PREVENT, NORMALISE (влияние на атеросклероз), TOMHS (влияние на ГЛЖ), CAPE (влияние на продолжительность и частоту эпизодов ишемии миокарда у пациентов с ИБС), ACCT (сравнительная эффективность у пациентов различного возраста, пола и расы), PRAISE I



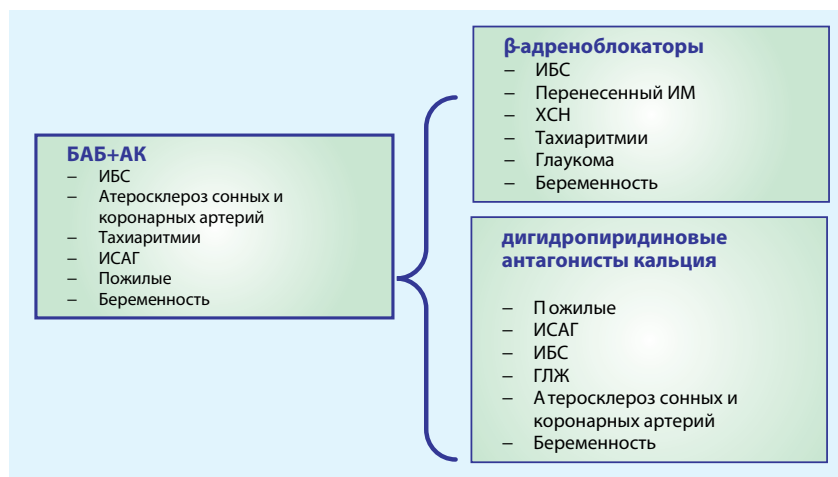
и II (оценка влияния на пациентов с ХСН), VALUE (сравнение амлодипина с ингибиторами АПФ и сартанами) и данные мета-анализов (2000 г. Мета-анализ рандомизированных клинических сравнительных исследований по лечению АГ, WHO/ISH Blood Pressure Trialists' Collaboration; 2003 г. BPLTC – мета-анализ 29 исследований АГ; 2009 г. First-line drugs for hypertension – мета-анализ 24 исследований и т.д.).

Поскольку выбор терапии при АГ на сегодняшний день основан на учёте преимущественных показаний к использованию антигипертензивного средства, то назначение комбинации БАБ+АК позволяет проводить лечение пациентов с различными клиническими ситуациями (рис.).

Эффективность сочетанного применения БАБ и АК при ИБС была продемонстрирована в исследовании CAPPE в 10 европейских странах у пациентов с наличием как минимум 4 эпизодов ишемии, по данным 48-часового мониторирования ЭКГ с общей длительностью ишемии более 20 мин. Добавление амлодипина к стандартной схеме терапии, которая в 65% случаев включала БАБ, позволило повысить эффективность терапии на 26% достоверно значительно снизить частоту эпизодов депрессии сегмента ST и общее время ишемии (по данным ЭКГ), а также частоту болевых эпизодов ишемии и кратность дополнительного применения короткодействующих нитратов при отсутствии достоверных различий по частоте побочных явлений по сравнению с плацебо [10].

Современные европейские и российские рекомендации по диагностике и лечению стабильной стенокардии рассматривают сочетанную терапию БАБ и АК как вариант лечения при недостаточной антиангинальной эффективности БАБ при их адекватной дозе и при наличии одновременно АГ и стабильной стенокардии.

И в случае АГ, и в случае ИБС препарат Алотендин, содержащий фиксированную комбинацию БАБ бисопролола и АК амлодипина позволяет блокировать различные патогенетические механизмы, что приводит к улучшению результатов лечения. Так при АГ применение Алотендина обеспечивает снижение общего пери-



**Рисунок.** Преимущественные показания к назначению рациональных комбинаций антигипертензивных препаратов (по материалам российских рекомендаций по диагностике и лечению артериальной гипертензии, 2010 г.).

ферического сопротивления как за счёт прямой вазодилатации АК, так и опосредованно снижая тонус симпатoadренальной системы, а через неё и уменьшая активность РААС. При ИБС обеспечение антиангинального эффекта достигается прямым вазодилатирующим действием АК и опосредованно снижением преднагрузки на сердце, в то время как БАБ при снижении активности симпатoadренальной системы уменьшает потребность миокарда в кислороде.

Имеются также данные о том, что добавление БАБ к дигидропиридиновому АК позволяет уменьшить частоту такого его побочного эффекта, как претибияльные отёки [11].

С учётом необходимости обязательного учёта удобства препарата для больного следует отметить возможность приёма Алотендина один раз в день, более того, длительность действия лекарственных средств, входящих в препарат позволяет не бояться синдрома отмены даже при нарушении режима с задержкой приёма препарата, что встречается достаточно часто. Ещё одним положительным моментом является наличие нескольких вариантов фиксированной комбинации (5 мг бисопролола и 5 мг амлодипина, а также 5 мг бисопролола и 10 мг амлодипина), что даёт возможность использовать препарат и в качестве стартовой терапии, и при необходимости усиления эффекта. Наконец, немаловажным фактором является более низкая стоимость нового препарата Алотендина европейского качества

с фиксированной комбинацией по сравнению со стоимостью отдельных его компонентов в тех же дозах (ориентировочно затраты пациента могут уменьшиться в 1,5-2 раза), что также способствует повышению приверженности к терапии.

Зарегистрированными показаниями к назначению препарата являются:

- артериальная гипертензия в виде монотерапии или, если необходимо, в составе комбинированной терапии с другими антигипертензивными средствами;
- хроническая стабильная стенокардия в виде монотерапии или, если необходимо, в составе комбинированной терапии с другими антиангинальными средствами;
- в качестве заместительной терапии у пациентов, артериальное давление и/или хроническая стабильная стенокардия у которых может адекватно контролироваться одновременным применением амлодипина и бисопролола в тех же дозах

Таким образом, применение новой фиксированной комбинации Алотендин (бисопролол/амлодипин) в дозе 5 мг/5 мг №30, 5 мг/10 мг №30 даёт новые возможности для повышения эффективности терапии АГ при обеспечении более высокого уровня приверженности к терапии.

Список литературы находится в редакции





# Алотендин

Бисопролол/Амлодипин  
5mg/5mg  
5mg/10mg

## Показания

### Артериальная гипертензия

в виде монотерапии или в составе комбинированной терапии с другими антигипертензивными средствами

### Хроническая стабильная стенокардия

в виде монотерапии или в составе комбинированной терапии с другими антиангинальными средствами

В качестве заместительной терапии у пациентов, артериальное давление и/или хроническая стабильная стенокардия у которых может адекватно контролироваться одновременным применением амлодипина и бисопролола в тех же дозах

## Двойной кардиопротектор защищает от стенокардии больных с артериальной гипертонией

**Способ применения и дозы:** Препарат применяют строго по назначению врача! Рекомендуемая суточная доза - 1 таблетка определенной дозировки (5мг амлодипина/5мг бисопролола или 10мг амлодипина/5мг бисопролола). Алотендин рекомендуется принимать утром, независимо от приема пищи, не разжевывая. Лечение не следует прекращать внезапно, так как это может привести к временному ухудшению клинического состояния. Рекомендуется постепенное снижение дозы. В случае печеночной недостаточности, элиминация амлодипина может затягиваться. Точных рекомендаций по дозированию касательно амлодипина нет, поэтому препарат у этих пациентов должен назначаться с осторожностью. В случае тяжелой печеночной недостаточности суточная доза бисопролола не должна превышать 10 мг. У пациентов с легкой и средней степенью почечной недостаточности изменение дозировки не требуется. В случае тяжелой почечной недостаточности (клиренс креатинина менее 20 мл/мин), суточная доза бисопролола не должна превышать 10 мг. Пожилым пациентам могут назначаться обычные дозы препарата.

**Побочные действия:** Сердцебиение, брадикардия, головная боль, головокружение, сонливость, тошнота, рвота, диарея, запор, боли в животе, периферические отеки, ощущение похолодания и онемения конечностей, лейкопения, тромбоцитопения, пурпура, расстройства зрения, расстройства сна, депрессия, периферическая нейропатия, синкоп, артериальная гипотензия, нарушения АВ-проводимости, ухудшение имеющейся сердечной недостаточности, одышка, кашель, бронхиальная астма или бронхоспазм с обструктивным заболеванием легких в анамнезе, расстройство мочеиспускания, никтурия, артралгии, миалгии, судороги в мышцах, панкреатит, гипергликемия, васкулит, нарушение потенции,  $\beta$ -блокаторы могут провоцировать или утяжелять течение псориаза, либо могут вызывать псориазоподобные изменения на коже.

**Противопоказания:** Гиперчувствительность к амлодипину, производным дигидропиридина, бисопрололу и/или любому из вспомогательных веществ, нестабильная стенокардия, выраженный стеноз аорты, острая сердечная недостаточность или эпизоды сердечной недостаточности, требующие внутривенного введения препаратов с инотропным действием, кардиогенный шок, АВ-блокада II или III степени (без пейсмейкера), синдром слабости синусового узла, синоатриальная блокада, брадикардия (частота сердечных сокращений менее 60 ударов/мин) перед началом лечения, артериальная гипотензия (систолическое артериальное давление < 100 мм.рт.ст.), тяжелая бронхиальная астма или тяжелое хроническое обструктивное заболевание легких, поздние стадии окклюзирующих заболеваний периферических артерий и тяжелая форма синдрома Рейно, нелеченная феохромоцитома, метаболический ацидоз, кормление грудью.

### Лекарственные взаимодействия:

**Нерекомендуемые комбинации:** антагонисты кальция типа верапамила и, в меньшей степени, типа дилтиазема отрицательно влияют на сократительную способность, предсердно-желудочковое проведение и артериальное давление. Внутривенное введение верапамила у пациентов, получающих лечение  $\beta$ -блокаторами, может привести к выраженной артериальной гипотензии и атриовентрикулярной блокаде; одновременное применение с антигипертензивными препаратами центрального действия (например, клонидин, метилдопа, моксонидин, рилменидин) может привести к урежению ЧСС, минутного объема сердца и вазодилатации. Резкая отмена препарата может обусловить повышенный риск "синдрома отмены в виде гипертензии".

**Комбинации Алотендина со следующими препаратами должны использоваться с особой осторожностью:** антагонисты кальция типа дигидропиридина, такие как нифедипин; антиаритмические препараты I класса (например, дизопирамид, хинидин, лидокаин, фенитоин, флекаинид, пропафенон; антиаритмические препараты III класса (например, амиодарон) могут потенцировать эффект на время предсердно-желудочкового проведения; парасимпатомиметические средства могут вызывать увеличение времени предсердно-желудочкового проведения и, таким образом, усиливать риск развития брадикардии; топические препараты, содержащие  $\beta$ -блокатор (например, глазные капли для лечения глаукомы) могут изменять системные эффекты препарата; инсулин и пероральные противодиабетические препараты могут вызывать усиление гипогликемического эффекта.

**Применение в педиатрии.** Алотендин не рекомендуется применять у детей и подростков младше 18 лет в связи с отсутствием данных по безопасности и эффективности применения в данной категории пациентов.

**Беременность и кормление грудью.** Алотендин не следует применять во время беременности, если только к тому нет строгих показаний. Если лечение Алотендином сочтено необходимым, требуется тщательный мониторинг маточно-плацентарного кровотока и роста плода. Нет данных об экскреции препарата в грудное молоко, поэтому назначение Алотендина при кормлении грудью не рекомендуется.

**Отпускается по рецепту врача.**

**Перед применением и назначением ознакомьтесь с инструкцией по медицинскому применению.**

Разрешение на рекламу № 3411 от 30.05.2012 до 01.06.2016 г.

РК-ЛС-5№017959 от 01.06.2011г

РК-ЛС-5№017960 от 01.06.2011 г



ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЙ ЗАВОД ЭГИС О.А.О. Представительство в Казахстане

050060, г. Алматы, ул. Жарокова, 286 г, тел.: (727) 247 63 33, 247 63 34, факс +(727) 247 61 41

# Дифференциальная диагностика болей и жжения за грудиной: гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь или стенокардия?



Провоторов В.М., Шаповалова М.М.  
Воронежская государственная медицинская академия  
им. Н.Н. Бурденко

**Известно, что гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь (ГЭРБ) и ишемическая болезнь сердца (ИБС) являются наиболее распространенными причинами торакалгии. Статья посвящена проблеме дифференциальной диагностики болей и жжения в загрудинной и прекардиальной областях при этих заболеваниях. В качестве иллюстрации приведены два случая из практики, каждый из которых наглядно демонстрирует сложность и важность поиска источника болей в грудной клетке для их адекватной медикаментозной коррекции.**

Дифференциальная диагностика повторяющейся боли в груди является одной из самых ответственных клинических задач, и решение ее практически всегда связано с достаточными сложностями.

В настоящее время в связи с широкой распространенностью ишемической болезни сердца и гастроэзофагеальной рефлюксной болезни чаще всего приходится дифференцировать боли за грудиной по принадлежности к одному из этих двух заболеваний. Хотя не стоит забывать и о том, что до 35% (по данным некоторых авторов, до 50% [3]) больных с ИБС имеют рефлюкс-эзофагит той или иной степени выраженности. И в этом случае разграничение симптомов ГЭРБ и ИБС у каждого конкретного пациента особенно важно, учитывая значительную опасность для пациента ангиальных проявлений, требующих принятия срочных лечебных мер, и сравнительно неопасный пищеводный компонент болей в грудной клетке. Проблема дифференци-

альной диагностики торакалгии посвящено множество публикаций [1, 5–9], авторы которых подробно рассматривают условия возникновения и характер коронарогенных болей и болей, имеющих место при ГЭРБ. Обращает на себя внимание значительное сходство этих болей: загрудинная локализация, жгучий, давящий характер, иррадиация в нижнюю челюсть, плечо, межлопаточную область, наличие сопутствующих вегетативных реакций. В таких случаях следует тщательно детализировать жалобы, отметить связь болей с приемом пищи и ее характером, физической или эмоциональной нагрузкой, положением тела. Помогает также внимательное изучение анамнеза заболевания. Но практически все авторы считают, что дифференциальная диагностика загрудинных болей, основанная только на клинических данных, невозможна. С одной стороны, пациенты по-разному описывают свои ощущения в зависимости от своего отношения к болезни, порога болевой чув-

ствительности и даже возраста. С другой стороны, многое зависит от интерпретации жалоб врачом, его «нацеленности» на ГЭРБ или ИБС. Значительную помощь в таких случаях оказывает одновременное суточное рН- и ЭКГ-мониторирование [2], однако даже использование такого информативного метода исследования не всегда дает ответы на все вопросы: у части больных причины болей в груди остаются невыясненными [3, 4].

**Приводим два случая из практики, каждый из которых ярко иллюстрирует вышеизложенные теоретические положения.**

Больная Б., 58 лет, обратилась в Воронежский базовый военный госпиталь с жалобами на жжение за грудиной, изжогу, отрыжку воздухом и горечью, тяжесть и чувство распирания в эпигастрии и правом подреберье через 1 час после еды. При умеренной физической нагрузке (подъем по лестнице на 3-й этаж) и эмоциональном напряжении пациентка отмечала



дискомфорт в прекардиальной области, выраженную одышку. Также ее беспокоили эпизоды сердцебиения, возникающие вне связи с физической нагрузкой.

Из анамнеза: около двадцати лет назад пациентка перенесла острую язву луковицы двенадцатиперстной кишки, тогда же был диагностирован гиперацидный гастрит. В дальнейшем неоднократно лечилась амбулаторно по поводу обострений заболевания, однако повторного образования язв не отмечалось. Четыре года назад впервые стали беспокоить давящие боли и жжение за грудиной с иррадиацией в левую лопатку. При стационарном обследовании были диагностированы ИБС, стенокардия напряжения, ФК II. В течение последних 4 лет пациентка постоянно принимает кардикет в дозе 20-40 мг в сутки, периодически при болях в области сердца и ощущении жжения за грудиной – дополнительно нитросорбид сублингвально с умеренно выраженным положительным эффектом. Сопутствующие заболевания: хронический бескаменный холецистит, хронический тиреоидит, хронический ларингит, хронический бронхит.

При подробном расспросе было установлено, что, имея длительный гастроэнтерологический анамнез, пациентка по-разному характеризует собственную изжогу и жжение за грудиной. По ее словам, во втором случае «в груди все выгорает». Этот симптом расценивался ею как проявление стенокардии, что побуждало ее принимать все более высокие дозы нитратов. Подобное жжение за грудиной, а также отрыжка воздухом и горечь стали особенно часто беспокоить ее в течение последних трех лет, а та изжога, которая отмечалась 10-20 лет назад, наоборот, стала достаточно редкой. В качестве «борьбы с отрыжкой и горечью во рту» пациентка са-

мостоятельно принимала различные антисекреторные препараты с регулярностью 2-3 раза в неделю и антациды, эффект от которых в течение трех лет приема постепенно уменьшался.

Настоящее ухудшение началось за месяц до обращения, когда в связи с возросшей физической и эмоциональной активностью участились эпизоды болей в области сердца и за грудиной, значительно снизилась толерантность к физической нагрузке: подъем по лестнице на 3-4-й этаж вызывал выраженную одышку и утомление. Из-за занятости пациентка не имела возможности обратиться за медицинской помощью и самостоятельно повысила дозу нитратов до 5 таблеток кардикета 20 мг в сутки. Вскоре боли в загрудинной и прекардиальной областях стали беспокоить реже, однако общее самочувствие ухудшилось, так как жжение за грудиной, отрыжка, горечь во рту, тяжесть и чувство распирания в эпигастрии и правом подреберье после еды стали практически постоянными независимо от вида пищи.

Ежедневный прием антисекреторных и антацидных препаратов не дал улучшения, и больная была вынуждена обратиться к гастроэнтерологу.

В условиях Воронежского базового военного госпиталя было проведено обследование пациентки со следующими результатами.

Объективный статус: состояние удовлетворительное, сознание ясное. Кожные покровы и видимые слизистые обычной окраски. Рост – 150 см, вес – 64 кг. Грудная клетка правильной формы, частота дыхательных движений (ЧДД) – 16 в 1 минуту. Над легкими выслушивается везикулярное дыхание, хрипов нет. Пульс – 78 в 1 минуту, ритмичный, удовлетворительных качеств, артериальное давление (АД) – 130/80 мм рт. ст. Границы относительной

сердечной тупости не расширены. Аускультативно тоны сердца умеренно приглушены. Язык влажный, обложен желтоватым налетом. Живот мягкий, пальпация в эпигастрии и правом подреберье умеренно болезненна. Печень не увеличена, селезенка не пальпируется. Физиологические отправления в норме.

Общеклинические анализы крови, мочи, флюорография органов грудной клетки не выявили отклонений от нормы. В биохимическом анализе крови отмечался повышенный уровень холестерина (7,2 мм/л), остальные показатели (общий белок, билирубин, АСТ, АЛТ, мочевины, креатинин, глюкоза, амилаза) в норме. При регистрации ЭКГ в двенадцати отведениях выявлены умеренные изменения миокарда левого желудочка. При эзофагогастродуоденоскопии (ЭГДС): пищевод равномерно перистальтирует, слизистая его в нижней трети значительно гиперемирована, резко отечна, кардия зияет. Желудок содержит умеренное количество слизи, желчь, слизистая его умеренно гиперемирована, отечна. Антрально-пилорический отдел и угол желудка формируются правильно. Привратник круглый, зияет, во время исследования отмечается дуоденогастральный рефлюкс. Луковица двенадцатиперстной кишки незначительно деформирована, слизистая ее гиперемирована, отечна. Просвет залуковичных отделов, область большого дуоденального сосочка не изменены.

При УЗИ органов брюшной полости с пробным завтраком выявлена умеренно выраженная гипермоторная дискинезия желчного пузыря.

Клинические проявления и данные ЭГДС дали возможность заподозрить наличие у больной гастроэзофагеальной рефлюксной болезни. Кроме того, для выбора правильной медикаментозной терапии необходимо

было определиться, чем вызвано ощущение жжения за грудиной – эпизодами ишемии или желудочно-пищеводными рефлюксами. Для решения этого вопроса и верификации диагноза ГЭРБ пациентке было предложено и после получения информированного согласия проведено одновременное суточное рН- и ЭКГ-мониторирование с использованием ацидогастро-монитора «Гастроскан-24» и системы «Кардиотехника-2000». Во время исследования больная вела обычный образ жизни, записывая в два отдельных дневника информацию о своих действиях и болезненных ощущениях. Результаты суточного мониторирования ЭКГ: ритм синусовый, зарегистрирована одна наджелудочковая экстрасистола, средняя ЧСС составила 82 в 1 минуту, минимальная – 64, максимальная – 133 уд/мин, ишемических изменений сегмента ST не выявлено. Отсутствие признаков ИБС по данным суточного мониторирования ЭКГ побудило нас выполнить велоэргометрическую пробу для выявления скрытой коронарной недостаточности у пациентки: нагрузка пороговая, реакция на физическую нагрузку физиологическая, толерантность к нагрузке низкая, проба прекращена из-за утомления пациентки. За время проведения пробы прирост ЧСС и артериального давления был адекватен физической нагрузке, ишемических изменений сегмента ST и зубца Т не было выявлено: проба расценена как отрицательная. Таким образом, диагноз «ИБС, стенокардия напряжения» в этом случае был поставлен под сомнение. По данным 24-часовой рН-метрии у пациентки диагностирован волнообразный тип кислотопродукции, нормацидность со склонностью к гипоацидности (рН 0,9-3,0). Расшифровка значений рН в пищеводе: средний

рН – 5,6, максимальное значение – 8,0, минимальное – 1,1. Общее время рН меньше 4 составило 3,5% от всего времени исследования, что соответствовало норме. Однако при подсчете этого показателя не учитываются забросы в пищевод дуоденального содержимого. Число кислых рефлюксов (эпизодов снижения рН в пищеводе ниже 4,0) за 24 часа составило 43, а число щелочных рефлюксов (эпизодов повышения рН выше 7,0, совпавших по времени с горькой отрыжкой, по данным дневника) – 25, что в сумме значительно превышало норму (общее число рефлюксов в норме 46,9). Самый продолжительный кислый рефлюкс длился 9 мин 20 с, щелочной – 24 мин 5 с. С учетом клиники, данных ЭГДС был установлен окончательный диагноз: ГЭРБ. Удивительным оказался тот факт, что кислые рефлюксы никак не отмечались пациенткой, а в виде жжения за грудиной ощущались щелочные рефлюксы – забросы в пищевод желчи. Однако в 20 ч 36 мин пациентка отметила сильный приступ сухого кашля, который возник в покое в положении сидя и по времени совпал с максимальной частотой сердечных сокращений – 133 уд/мин по данным мониторирования ЭКГ и кислым желудочно-пищеводным рефлюксом (рН в нижней трети пищевода 3,2).

Итак, в данном случае метод одновременного рН- и ЭКГ-мониторирования помог определить у пациентки причину жжения за грудиной. Это оказалась вовсе не ишемия миокарда, а щелочной гастроэзофагеальный рефлюкс – заброс в пищевод желчи, и прием нитросорбида (как это делала пациентка) в таком случае явно нецелесообразен и даже вреден, так как нитраты оказывают расслабляющее влияние на гладкую мускулатуру нижнего пище-

водного сфинктера, что увеличивает число и длительность рефлюксов. Коррекция медикаментозной терапии у данной пациентки, проведенная с учетом полученной информации, привела к довольно скорому и значительному улучшению ее самочувствия.

Второй клинический случай, который описан ниже, не менее интересен, хотя при обследовании этого пациента ответы были получены далеко не на все интересующие нас вопросы.

Больной Г., 31 год, поступил в гастроэнтерологическое отделение Воронежского базового военного госпиталя с жалобами на сжимающие боли за грудиной, возникающие при длительном голоде и примерно через 1 час после приема пищи и усиливающиеся в положении лежа. Подобные боли беспокоили пациента и при эмоциональной нагрузке. Кроме того, пациент периодически отмечал небольшую изжогу. Вышеуказанные жалобы появились около четырех месяцев назад, с течением времени боли в грудной клетке все больше беспокоили пациента, что побудило его обратиться за медицинской помощью.

Врач части направил его на обследование в кардиологическое отделение госпиталя, где кардиальное происхождение торакалгий было исключено. С учетом связи времени возникновения болей с приемом пищи и наличия изжоги пациенту было рекомендовано обследование в гастроэнтерологическом отделении.

Объективный статус: состояние удовлетворительное, сознание ясное. Кожные покровы и видимые слизистые чистые, обычной окраски. Рост – 178 см, вес – 72 кг. Грудная клетка правильной формы, ЧДД – 16 в 1 минуту. Над легкими выслушивается везикулярное дыхание, хрипов нет. Пульс – 72 в 1 минуту, ритмичный, удов-

летворительных качеств, АД – 120/70 мм рт.ст. Границы относительной сердечной тупости не расширены. Аускультативно тоны сердца ясные. Язык влажный, чистый. Живот мягкий, глубокая пальпация в эпигастрии слабо болезненна. Печень не увеличена, селезенка не пальпируется. Физиологические отправления в норме.

Общеклинические анализы крови, мочи, биохимический анализ крови (общий белок, билирубин, АСТ, АЛТ, мочевины, креатинин, глюкоза, амилаза, холестерин) в пределах нормы. ЭКГ: ритм синусовый, вертикальное положение ЭОС. Рентгенография органов грудной клетки не выявила патологических изменений в легких или средостении. При ЭГДС: пищевод равномерно перистальтирует, слизистая его розовая, кардия смыкается. Желудок содержит умеренное количество слизи, желчь, слизистая его гиперемирована, отечна. Антрально-пилорический отдел и угол желудка формируются правильно. Привратник круглый, смыкается. Луковица двенадцатиперстной кишки расправляется полностью, слизистая ее незначительно гиперемирована, отечна. Просвет залуковичных отделов, область большого дуоденального сосочка не изменены. Методом цитологического исследования отпечатков слизистой желудка Н. pylori не обнаружено, гистологическое исследование биоптата слизистой желудка выявило признаки хронического слабоактивного поверхностного гастрита. При УЗИ печень, желчный пузырь, поджелудочная железа, селезенка без структурных и патологических изменений. Выполнена рентгеноскопия пищевода и желудка с контрастированием бариевой взвесью: акт глотания не изменен, пищевод свободно проходим, желудок натощак пуст, складки слизи-

стой несколько утолщены, в положении по Тренделенбургу признаков грыжи пищеводного отверстия диафрагмы не выявлено.

При обследовании в условиях кардиологического отделения пациенту была выполнена велоэргометрическая проба для исключения скрытой коронарной недостаточности: нагрузка пороговая, реакция на физическую нагрузку физиологическая, толерантность к нагрузке высокая, проба отрицательная. По результатам ЭГДС и гистологического исследования у больного был диагностирован хронический гастрит в стадии обострения и назначена антисекреторная и антацидная терапия. Последовавшее за этим уменьшение болей в загрудинной области дало возможность заподозрить у пациента ГЭРБ. Для того чтобы установить этот диагноз и окончательно исключить кардиальное происхождение болей в грудной клетке, больному было проведено одновременное суточное рН- и ЭКГ-мониторирование. Результаты суточного мониторирования ЭКГ: синусовый ритм, средняя ЧСС составила 72 в 1 минуту, минимальная – 44 в 1 минуту наблюдалась в 5.46 во время сна, максимальная – 143 – при физической нагрузке (подтягивание на турнике). Зарегистрировано 6 желудочковых экстрасистол и одна наджелудочковая, которые, по данным дневника, не ощущались пациентом. Ишемических изменений сегмента ST не выявлено. Таким образом, боли, которые пациент неоднократно отмечал в день исследования, не сопровождалась какими-либо изменениями на ЭКГ. Но данным суточной рН-метрии у пациента диагностированы нормацидность, непрерывное кислотообразование. Расшифровка значений рН в пищеводе: средний рН составил 5,9, максимальное значение – 7,3, ми-

нимальное – 0,3. Практически все показатели: общее время рН меньше 4, время «стоя» и время «лежа» с рН меньше 4, общее число рефлюксов, число рефлюксов длительностью более 5 минут – не превышали установленную норму. Итак, по результатам 24-часовой рН-метрии ГЭРБ была исключена у данного пациента.

При тщательном сопоставлении дневника с рН-граммой пациента было отмечено, что боли в грудной клетке непосредственно не связаны по времени с эпизодами уменьшения рН в нижней трети пищевода ниже 4, то есть с классическими желудочно-пищеводными рефлюксами. Однако большинство эпизодов торакалгии возникли на фоне рН в пищеводе ниже нормального показателя – 6,0.

На основании этого факта, а также с учетом хорошего эффекта от антисекреторной терапии был сделан вывод, что, возможно, у данного пациента имеет место гиперсенситбилизация хеморецепторов нижней трети пищевода и малейшее отклонение кислотности от нормы вызывает у него тягостные ощущения в виде сжимающих болей за грудиной. Не исключено также наличие у него спастической дискинезии пищевода, которая, по литературным данным, также может проявляться давящими, сжимающими и даже жгучими болями за грудиной. Пациенту были назначены прием антацидов по требованию и спазмолитическая и седативная терапия коротким курсом.

На фоне лечения он отметил значительное улучшение самочувствия, боли в груди практически исчезли.

Описанные клинические случаи наглядно показывают важность дифференциальной диагностики болей за грудиной и тщательного поиска их причины для назначения адекватного медикаментозного лечения.



# Влияние антиатеросклеротической терапии на развитие коронарных событий: новые парадигмы



Долженко М.Н.

Кафедра кардиологии и функциональной диагностики Национальной медицинской академии последидипломного образования им. П.Л. Шупика, г. Киев

**В последнее время в научных медицинских кругах все чаще звучит дискуссия о том, что же на самом деле лежит в основе развития острого инфаркта миокарда и внезапной коронарной смерти: ишемия миокарда или нестабильность атеромы?**

Поводом к обсуждению послужили данные ряда исследований, в которых было обнаружено, что большинство атером возникают в проксимальной части трех основных коронарных артерий эпикарда, при этом более 80% из них приводят к сужению просвета сосуда менее 75% от площади поперечного сечения, то есть менее 50% диаметра стеноза. Действительно, результаты вскрытий позволяют предположить, что большинство инфарктов миокарда развивается в результате так называемых non-flow повреждений, а не критического тромбоза. Кроме того, данные коронарной ангиографии, предшествующей острому инфаркту миокарда, свидетельствуют о том, что в большинстве случаев виновником поражения была атерома размером менее 50% диаметра артерии, и только в 15% случаев причинами летальных коронарных исходов являются стенозы более 60% [1].

Что же в таком случае может служить причиной развития острого коронарного синдрома (ОКС), нестабильности и повреждения атеромы? Сегодня появляется все больше данных в пользу теории комплексных нарушений: изменения гистопатологического

состояния стенки сосудов, увеличение вязкости крови, а также влияние гемодинамических факторов (турбулентность тока крови, напряжение сдвига и др.). Следует отметить, что гемодинамическим факторам отводится основная роль в нарушении регуляции системы контроля функции эндотелия (продукция ангиотензина II и NO, изменения со стороны vasa vasorum) [3].

Тем не менее в 2009 г. в журнале American Journal of Cardiology были опубликованы данные исследования, в котором с целью оценки степени тяжести коронарного стеноза проспективно наблюдали 317 пациентов высокого коронарного риска.

По данным коронароангиографии, у пациентов с ОКС без подъема сегмента ST/с нестабильной стенокардией и стабильной стенокардией диаметр стеноза был одинаковым, однако у пациентов с ОКС без подъема сегмента ST/с нестабильной стенокардией диаметр стеноза был все-таки больше по сравнению с таковым у больных ОКС с подъемом ST. И только у 11% пациентов с ОКС с подъемом сегмента ST диаметр стеноза составлял менее 50% после удаления тромба. В целом диаметр стеноза

менее 50% наблюдался в меньшем количестве случаев [2].

Таким образом, несмотря на дискуссии о причинах возникновения коронарных событий, большая роль степени сужения коронарных сосудов в зависимости от величины атеросклеротической бляшки в возникновении и тяжести течения коронарных событий неоспорима. Поэтому назначение антиатеросклеротической терапии является одним из основных методов улучшения прогноза у пациентов с высоким кардиоваскулярным риском.

Роль гиполипидемической терапии в свете новых данных о патогенезе исходов коронарных событий

Как известно, статины принимают для снижения уровня общего холестерина, холестерина липопротеинов низкой (ЛПНП), очень низкой плотности и триглицеридов, а также для повышения уровня холестерина липопротеинов высокой плотности (ЛПВП). Однако в свете новых теорий возникновения коронарных событий нельзя забывать о плейотропных свойствах статинов, которые модулируют функцию нейтрофилов, уменьшают высвобождение провоспалительных цитокинов,



# Липримар®

(аторвастатин)

**Показания к применению:** для лечения пациентов с повышенным содержанием в плазме крови общего холестерина, Хс-ЛПНП, аполипопротеина В и триглицеридов; - для снижения риска летальных исходов ИБС и риска развития инфаркта миокарда, стенокардии, инсульта у пациентов с факторами риска; для лечения детей в возрасте 10-17 лет с повышенным содержанием в плазме крови общего холестерина, Хс-ЛПНП и аполипопротеина В. **Способ применения и дозы:** Препарат принимают в любое время дня, независимо от приема пищи. Дозу препарата варьируют от 10 до 80 мг один раз в сутки, подбирая ее с учетом исходного содержания Хс-ЛПНП, цели терапии и индивидуального эффекта. В начале лечения и/или во время повышения дозы Липримара необходимо каждые 2-4 недели контролировать содержание липидов в плазме крови и соответствующим образом корректировать дозу. **Побочные действия:** Насофарингит, гипергликемия, диспепсия, тошнота, метеоризм, отрыжка, диарея, артралгия, боль в конечностях, судороги мышц, миалгия, миозит, миопатия, аномальные показатели функции печени, повышение сывороточной креатинфосфокиназы (КФК), гепатит, холестаз, крапивница. **Противопоказания:** повышенная чувствительность к любому из компонентов препарата; острое заболевание печени или повышение активности трансаминаз сыворотки; беременные и кормящие женщины, а также женщины репродуктивного возраста, не пользующиеся адекватными методами контрацепции; пациенты с наследственной непереносимостью лактозы, дефицитом фермента LAPP-лактазы, мальабсорбцией глюкозы-галактозы. **Лекарственные взаимодействия:** Одновременное применение Липримара с такими препаратами как: циклоспорин, эритромицин/кларитромицин, дилтиазем гидрохлорид, итраконазол приводит к увеличению концентрации аторвастатина в плазме крови. Одновременный прием внутрь суспензии, содержащей магния и алюминия гидроксиды, снижает концентрацию аторвастатина в плазме крови. При применении дигоксина в комбинации с Липримаром в дозе 80 мг/сут концентрация дигоксина увеличилась примерно на 20%. Больные, получающие дигоксин в сочетании с Липримаром, требуют соответствующего наблюдения. При одновременном применении Липримара и перорального контрацептива, содержащего норэтиндрон и этинилэстрадиол, наблюдалось повышение концентрации норэтиндрона и этинилэстрадиола. **Условия отпуска из аптек:** По рецепту

**Перед назначением и применением внимательно ознакомьтесь с инструкцией по медицинскому применению**

Адрес организации, принимающей на территории Республики Казахстан претензии от потребителей по качеству продукции (товара):  
Представительство компании «Пфайзер Эйч-Си-Пи Корпорейшн» (США)  
г.Алматы, пр. Абылай хана, 141  
тел. (727) 272-27-01, 250-09-16  
факс (727) 272-04-06

PK-ЛС-5N0018154 от 25 августа 2011г.  
PK-ЛС-5N0018155 от 25 августа 2011г.  
PK-ЛС-5N0018156 от 25 августа 2011г.  
Разрешение на рекламу N03459 от 30.07.2012г.





улучшают сосудистую функцию через влияние на эндотелий, обладают антитромботическими свойствами. В последнее время появились уточнения в механизмах плейотропного действия статинов. Холестерин является лишь одним из многих соединений, образующихся из мевалоновой кислоты. К ним относятся, в частности, изопrenoиды, включая фарнезил, гаранил-гаранил и долихол. Они необходимы для пролиферации клеток и обеспечения других важных функций. Позитивный эффект статинов можно объяснить уменьшением образования изопrenoидов, кроме того, статины снижают уровень кавеолинов – мембранных белков рецепторнезависимого эндоцитоза, а также активируют эндотелиальную NO-синтазу, что очень важно, учитывая гемодинамические факторы в развитии коронарных событий.

Известно, что статины подавляют пролиферацию как нормальных, так и опухолевых клеток, препятствуют утолщению комплекса интима-медиа сонных артерий. Антипролиферативный эффект статинов может быть опосредован снижением активности G-белка, который относится к вторичным посредникам во внутриклеточных сигнальных каскадах. Статины могут влиять не только на пролиферацию клеток, но и непосредственно на синтез гликопротеинов и физико-химические свойства клеточной мембраны [4; 5].

Доказательные данные в пользу статинотерапии в очередной раз были озвучены на научной сессии Американской ассоциации сердца [АНА], состоявшейся 13–16 ноября 2011 года в Орландо.

Для осуществления успешной вторичной профилактики у пациентов, которые принимают статины для снижения резидуального кардиоваскулярного риска, необходимо использовать многогранный подход, включа-

ющий снижение массы тела, отказ от курения, контроль артериального давления, адекватное лечение сахарного диабета и контроль уровня мочевины в крови.

В исследовании TNT PCSK9 у больных с семейной гиперхолестеринемией было отмечено, что увеличение дозы аторвастатина с 10 до 80 мг не повышало уровень фермента PCSK9 в плазме, который играет важную роль в гомеостазе холестерина низкой плотности и повышение которого является предиктором кардиоваскулярных событий у пациентов, лечившихся низкими дозами аторвастатина. В post-hoc анализе исследования TNT, в частности TNT Obesity, было показано, что применение Липримара в дозе 80 мг у больных с ожирением и у пациентов с ожирением в сочетании со стабильной ишемической болезнью сердца (ИБС) значительно снижало относительный риск коронарных событий – на 22 и 48% соответственно – по сравнению с более умеренным режимом приема аторвастатина в дозе 10 мг. В целом эти данные подтверждают тот факт, что интенсивная терапия статинами оптимально снижает риск последующих сердечно-сосудистых событий у пациентов с ожирением и стабильной ИБС.

В post-hoc анализе исследования IDEAL ALT было показано, что интенсивная терапия аторвастатином безопасна для пациентов с нормальным уровнем трансаминаз в печени. В исследовании SATURN, результаты которого были представлены 15 ноября 2011 года в г. Орландо на научной сессии Американской ассоциации сердца (АНА), применение высоких доз статинов аторвастатина или розувастатина привело к значительному регрессу коронарного атеросклероза, несмотря на различное влияние на ЛПНП и ЛПВП.

В данном исследовании оценивалась эффективность статинов в максимальных дозировках

(аторвастатин 80 мг и розувастатин 40 мг) в снижении объема атеромы с использованием метода внутрисосудистого ультразвукового исследования. После 104 недель терапии в качестве первичной конечной точки оценивался объем атеромы в процентах, который снизился при применении аторвастатина на 99% (95% доверительный интервал (ДИ) от -1,19 до -0,63), и на 1,22% на фоне приема розувастатина (95% ДИ от -1,52 до -0,90;  $p=0,17$ ). У большинства пациентов оба препарата индуцировали регрессию объема атеромы (63,2% в группе аторвастатина и 68,5% в группе розувастатина;  $p=0,07$ ) и нормализовали общий объем атеромы (64,7 и 71,3% соответственно;  $p=0,02$ ). В обеих группах лекарственные средства имели сходный благоприятный профиль безопасности, продемонстрировали низкую частоту лабораторных отклонений и сердечно-сосудистых событий. Следует отметить, что в группе розувастатина отмечалась более высокая частота протеинурии – 3,8 против 1,7% в группе аторвастатина ( $p=0,02$ ), в то время как уровень гликозилированного гемоглобина существенно не изменялся ни в одной из групп. Таким образом, использование максимальных доз розувастатина и аторвастатина обеспечило сходную степень регрессии атеросклероза в обеих группах [6] независимо от уровня холестерина ЛПНП и ЛПВП.

Последние данные демонстрируют не только важность прямых гиполипидемических эффектов статинов, но и их безопасность, а также подчеркивают необходимость дальнейшего изучения плейотропных эффектов препаратов этого ряда, что непосредственно вытекает из патогенеза коронарных клинических исходов.

*Список литературы  
находится в редакции*



# Роль телмисартана в снижении сердечно-сосудистой заболеваемости и смертности у пациентов с высоким сердечно-сосудистым риском



**Мамедов М.Н.**

ФГУ Государственный научно-исследовательский центр профилактической  
медицины Росмедтехнологий, г. Москва

## Портрет пациента с высоким сердечно- сосудистым риском

Неблагоприятная демографическая ситуация в России определяется не только низкими показателями рождаемости, но и высокой частотой преждевременной смертности трудоспособного населения, прежде всего, от сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ). Уровень смертности от ССЗ в России превышает аналогичные показатели большинства стран Европы и Северной Америки и достигает 48% всех смертей у мужчин и 66,2% смертей у женщин (в среднем 56%). Среди ССЗ лидирующее место в группе причин смерти занимают ишемическая болезнь сердца (ИБС) – 49,3% и цереброваскулярные заболевания – 35,3% [1]. Одной из причин высокой заболеваемости и смертности от ССЗ является отсутствие полноценной программы первичной и вторичной профилактики, то есть своевременного выявления и коррекции факторов риска, поражения органов-мишеней, ассоциированных нарушений [2]. Доказано, что стратегия высокого риска, подразумевающая выявление лиц высокого риска развития ССЗ и снижение

уровней факторов риска за счёт профилактических и лечебных мероприятий, является эффективным методом профилактики ССЗ. Эти мероприятия, как правило, проводятся врачами амбулаторно-поликлинического звена [3].

Согласно результатам серии клинических исследований, проведённых в ГНИЦ ПМ, факторы риска в изолированном виде встречаются только в 10–15% случаев. Так, среди пациентов, страдающих артериальной гипертензией (АГ), 15% имели её сочетание с нарушением липидного обмена или ожирением, тогда как сочетание трёх и более факторов риска встречается у 64% пациентов. Результаты проспективных исследований свидетельствуют о том, что развитие или течение ССЗ оказывается значительно хуже при сочетании нескольких, даже умеренно выраженных факторов риска по сравнению с одним высоким фактором риска. В частности, исследование PROCAM показало, что сочетание двух и более факторов ССЗ приводит к значительному увеличению числа инцидентов внезапной смерти и инфаркта миокарда (200 случаев среди 1000 больных в течение 8 лет) [3].

В 90-х годах прошлого столетия были разработаны несколько методов оценки суммарного сердечно-сосудистого риска, которые позволяют прогнозировать и проводить первичную профилактику ССЗ в зависимости от наличия и выраженности тех или иных основных факторов риска. Существует несколько моделей оценки суммарного сердечно-сосудистого риска: фрамингемская шкала, компьютерная программа PROCAM и европейская модель SCORE. Основной отличительной чертой этих моделей являются прогнозируемые конечные точки. Фрамингемская шкала риска, разработанная в США, позволяет прогнозировать смертельные и несмертельные случаи ИБС в ближайшие 10 лет как у мужчин, так и у женщин. Немецкая компьютерная программа PROCAM оценивает риск развития осложнений ИБС (ИМ, внезапная смерть) в ближайшие 8 лет у мужчин и у женщин в постменопаузальном периоде. Европейская шкала риска SCORE позволяет прогнозировать 10-летний риск смерти от инфаркта миокарда, мозгового инсульта и поражения периферических артерий. Последняя шкала нашла широкое применение в нашей стране по двум причинам. Во-

первых, в разработке этой шкалы использованы результаты российских эпидемиологических исследований. Во-вторых, в отличие от первых двух моделей шкала риска SCORE позволяет прогнозировать смертельные осложнения всех ССЗ, связанных с атеросклерозом. Для расчёта риска учитывается два немодифицируемых (пол, возраст) и три модифицируемых факторов риска (статус курения, систолическое АД и общий ХС). Несмотря на то что в прогнозировании риска учитывается ограниченное количество факторов риска, суммарный риск имеет достоверную корреляционную связь с метаболическими факторами риска, включая абдоминальное ожирение, гипертриглицеридемию, гипергликемию и низкий уровень ХС ЛВП. Другими словами, высокий сердечно-сосудистый риск, обусловленный выраженностью гиперхолестеринемии и АГ, а также табакокурением часто ассоциируется с другими факторами риска, которые увеличивают вероятность развития осложнений ССЗ. Однако необходимо отметить, что эти шкалы применяются только у лиц, имеющих факторы риска без ССЗ, связанных с атеросклерозом. Документированные ССЗ подразумевают наличие очень высокого риска развития сердечно-сосудистых осложнений, следовательно, нет необходимости определения суммарного риска по шкале [2; 3].

Согласно результатам российского популяционного исследования ПРИМА, каждый пятый взрослый горожанин имеет высокий и очень высокий риск развития сердечно-сосудистых осложнений. Наибольшее число лиц с высоким риском выявлено среди респондентов в старших возрастных группах: 17% в 50–59 лет и 43,1% в 60–69 лет, среди лиц в возрасте 30–49 лет высокий риск выявляется менее чем в 10% случаев. В клинической практике ситуация несколько отличается. Так, у лиц с сочетанием двух и более факторов риска ССЗ в 60% случаев выявляют высокий сердечно-сосудистый риск. Наряду с этим в момент первичного обращения у каждого второго пациента диагностируется ИБС [4].

### Профилактические мероприятия для снижения риска сердечно-сосудистых заболеваний: обоснование применения сартанов

Сегодня эксперты сходятся во мнении, что борьба с факторами риска должна быть очень активной, обеспечивая, по возможности, их полное устранение. Это особенно важно для лиц с высоким сердечно-сосудистым риском. Наряду с коррекцией некоторых поведенческих факторов риска, включая табакокурение, злоупотребление алкоголем, малоподвижный образ жизни и нарушения питания, необходимо проведение лекарственной терапии гиперлипидемии, АГ, нарушения углеводного обмена. Интенсивность терапии зависит от выраженности индивидуального суммарного сердечно-сосудистого риска и наличия ССЗ [1, 2].

В соответствии с задачами медикаментозной коррекции, используются следующие группы лекарственных препаратов:

1. Антигипертензивные препараты (тиазидные и тиазидоподобные диуретики, бета-адреноблокаторы, антагонисты кальция, ингибиторы АПФ и антагонисты рецепторов ангиотензина II).
2. Гиполипидемические средства (статины и фибраты).
3. Ингибиторы агрегации тромбоцитов (аспирин и клопидогрел).
4. Антигипергликемические препараты (метформин).

Известно, что основными требованиями, предъявляемыми к современному антигипертензивному препарату являются:

- Доказательная база с достоверным изменением твёрдых конечных точек.
- Достижение целевых уровней при минимальном побочном действии.
- Положительный или нейтральный метаболический эффект [3].

В настоящее время медикаментозное воздействие на ренин-ангиотензин-альдостероновую систему (РААС) можно считать устоявшейся

терапевтической методикой, применяемой для лечения АГ и профилактики ССЗ [5]. По механизму действия антагонисты рецепторов ангиотензина II (сартаны) несколько отличаются от ингибиторов АПФ. Если ингибиторы АПФ уменьшают эффекты АТ II путём блокирования последнего этапа превращения АТ I в АТ II, то сартаны не препятствуют образованию и циркуляции АТ II, но специфически ингибируют его связывание с АТ1-рецепторами [6].

История создания сартанов связана с уточнением роли различных рецепторов АТ II, благодаря чему и появились альтернативные по отношению к ингибиторам АПФ подходы к блокаде РААС – через АТ1-рецепторную систему. Известно что АТ II реализует свои эффекты через два типа рецепторов – АТ1 и АТ2. Стимуляция последних приводит к вазоконстрикции и повышению АД, реабсорбции натрия в почечных канальцах, увеличению выработки вазопрессина, пролиферации клеток (в том числе миоцитов в сосудах и сердце). С другой стороны, при абдоминальном ожирении увеличивается экспрессия генов АТ1-рецепторов, что способствует усиленной реализации отрицательных эффектов АТ II. Сартаны блокируют только АТ1-рецепторы при сохранении способности циркулирующего АТ II взаимодействовать с АТ2-рецепторами, что способствует дополнительным органопротективным эффектам [7]. В ряде клинических исследований (VALUE, LIFE) продемонстрированы выраженные органопротективные свойства сартанов: они способны вызывать значительный регресс поражений органов-мишеней (гипертрофия левого желудочка и микроальбуминурия), в частности у лиц с метаболическим синдромом [8; 9]. Наряду с этим сартаны позитивно влияют и на нарушения жирового и углеводного обмена. Процесс дифференцировки адипоцитов в большей степени зависит не только от влияния АТ II, но и от активности рецепторов PPAR-g. Существует гипотеза, что снижение дифференцировки адипоцитов является одной из главных причин развития СД 2 типа. Агонисты рецепторов



PPAR-g (пиоглитазон, розиглитазон) известны как стимуляторы дифференцировки адипоцитов, а эти рецепторы являются установленной терапевтической целью при лечении инсулинорезистентности, метаболического синдрома и СД. Препарат из группы сартанов – телмисартан (Микардис) продемонстрировал способность значительно активировать рецепторы PPAR-g, причём оказался единственным сартаном, способным активировать эти рецепторы в физиологических концентрациях [5; 10–11].

### **Обоснование нового показания телмисартана: результаты исследования ONTARGET**

Как влияет длительная антигипертензивная терапия с применением телмисартана на прогноз пациентов с различными проявлениями атеросклероза (поражения коронарных, периферических и церебральных артерий, СД 2 типа, с органами поражениями)?

В многоцентровом исследовании ONTARGET (The Ongoing Telmisartan Alone and in combination with Ramipril Global Endpoint Trial) изучалось влияние телмисартана по сравнению с рамиприлом, а также комбинации этих двух препаратов на прогноз пациентов с высоким сердечно-сосудистым риском [12]. В двойном слепом рандомизированном исследовании в среднем в течение 56 мес. 8576 больных получали рамиприл в дозе 10 мг; 8542 больных – телмисартан в дозе 80 мг; 8502 больных – оба препарата в указанных дозах дополнительно к ранее проводимой терапии [13].

В качестве первичной конечной точки была выбрана комбинация смерти от сердечно-сосудистых причин, ИМ, инсультов и госпитализация в связи с сердечной недостаточностью.

В ходе исследования было установлено, что в группе рамиприла частота первичной конечной точки составила 16,5% (1412 больных), а в группе телмисартана 16,7% (1423 больных). Различия между группами оказались незначительными. Не-

обходимо подчеркнуть, что частота побочных эффектов в группе телмисартана была достоверно ниже. В частности, эпизоды сухого кашля в группе телмисартана составили 1,1%, а в группе рамиприла 4,2% ( $p<0,001$ ). Аналогичная тенденция получена и в отношении частоты развития ангионевротического отёка: 0,1% и 0,3% соответственно ( $p<0,01$ ). В группе комбинированной терапии при одинаковой частоте развития сердечно-сосудистых осложнений по сравнению с группой рамиприла была хуже переносимость: повышенный риск развития гипотензивных проявлений (4,8% vs. 1,7%,  $p<0,001$ ); синкопальных состояний (0,3% vs. 0,2%,  $p=0,03$ ) и почечной дисфункции (13,5% vs. 10,2%,  $p<0,001$ ). Один из основных результатов исследования заключается в том, что сочетанное применение ингибиторов АПФ и сартанов не приводит к усилению эффектов, более того способствует развитию нежелательных явлений.

Обобщая результаты исследования, группа учёных пришла к выводу, что при сопоставимой эффективности в отношении профилактики осложнений у больных с очень высоким риском их развития, телмисартан имеет лучшую переносимость по сравнению с рамиприлом. Прямое сравнение АРА (телмисартан) и ингибиторов АПФ (рамиприл) у больных с высоким риском развития осложнений в исследовании ONTARGET показало, что в обеих группах частота развития ИМ была одинаковой, то есть кардиопротективное действие выражено одинаково [13; 15].

Другое исследование – TRANSCEND было посвящено изучению эффективности телмисартана у больных с сердечно-сосудистыми заболеваниями или СД с органическими поражениями, характеризовавшихся непереносимостью ингибиторов АПФ. В исследование были включены 5926 больных, которые были рандомизированы на две группы: телмисартана 80 мг ( $n=2954$ ) и плацебо ( $n=2972$ ). Первичной конечной точкой в исследовании была сумма смертей от сердечно-

сосудистых причин, ИМ, инсультов и госпитализаций по поводу сердечной недостаточности. Средняя продолжительность исследования составила 56 мес. На фоне терапии телмисартаном АД было ниже по сравнению с плацебо (в среднем на 4,0/2,2 мм рт.ст.). В группе телмисартана было отмечено 465 (15,7%) событий первичной конечной точки в сравнении с 504 (17,0%) событиями в группе плацебо ( $p=0,216$ ). Однако вторичная конечная точка – сумма смертей от сердечно-сосудистых причин, ИМ и инсультов – оказалась достоверно ниже в группе телмисартана по сравнению с плацебо: 384 (13,0%) против 440 (14,8%),  $p=0,048$ . Пациенты, принимающие телмисартан, достоверно реже на 15% госпитализировались по сердечно-сосудистым причинам ( $p=0,028$ ). И, наконец, телмисартан продемонстрировал хорошую толерантность у больных с непереносимостью ингибиторов АПФ [14].

Результаты исследований ONTARGET и TRANSCEND послужили основанием для регистрации нового показания для телмисартана – снижение риска осложнений у пациентов с клиническими проявлениями атеросклероза. В октябре 2009 г. FDA (США) одобрила применение телмисартана для снижения риска ИМ (сердечной атаки), инсульта и смерти от сердечно-сосудистых причин у больных старше 55 лет с высоким сердечно-сосудистым риском, которые не переносят ингибиторы АПФ. Спустя месяц в Европе и потом в России также зарегистрировано новое показание для телмисартана [16].

Таким образом, телмисартан рекомендуется для снижения сердечно-сосудистой заболеваемости у больных с клиническими проявлениями атеросклероза (ИБС, инсульт, поражение периферических артерий) и СД 2 типа с документированными органическими поражениями. Телмисартан стал первым препаратом из класса сартанов, рекомендованным для назначения больным с высоким сердечно-сосудистым риском.

*Список литературы  
находится в редакции*



# Осложнения антиаритмической терапии



**Никонов В.В.**, Киношенко Е.И.

Харьковская медицинская академия последипломного образования

**Лечение нарушений ритма и проводимости, особенно на догоспитальном этапе, представляет собой достаточно большие сложности. Это объясняется не только достаточно ограниченным набором современных антиаритмических средств, доступных на догоспитальном этапе, не всегда адекватной оценкой ЭКГ, наиболее часто врачами линейных бригад СМП, наличием определенных стереотипов лечебной тактики, но и недооценкой возможных проаритмических эффектов антиаритмических препаратов (ААП).**

Термин «проаритмия» применительно к ААП используют в случаях появления новых аритмий или учащения течения ранее имевшихся аритмий после назначения данных препаратов.

Механизм проаритмического действия антиаритмических средств неизвестен. Аритмогенный эффект препаратов наиболее часто имеет место у больных с тяжелыми аритмиями (постоянная желудочковая тахикардия, эпизоды фибрилляции желудочков) и нарушенной функций левого желудочка (фракция выброса менее 35%), следовательно, логичным является заключение, что аритмогенный эффект ААП чаще возникает, с одной стороны, при структурных изменениях миокарда, с другой, – определяется фармакологическими и электрофизиологическими свойствами конкретного антиаритмического средства. Однако трудно объяснить, почему препараты одного и того же класса оказывают различные эффекты: один из них оказывает аритмогенный эффект, другой препарат с такими же электрофизиологическими свойствами не только не вызывает, но

и подавляет аритмию и хорошо переносится.

Типы проаритмического действия препаратов, согласно классификации P.J. Podrid (1989), делятся следующим образом:

I. Ухудшение течения существующих аритмий:

А. Увеличение числа желудочковых экстрасистол (ЖЭ) или появление ЖЭ или коротких эпизодов пароксизмальных желудочковых тахикардий (ЖТ).

Б. Переход коротких пароксизмов ЖТ в более длительные периоды ЖТ.

В. Увеличение частоты длительных периодов ЖТ или наджелудочковых тахикардий (НЖТ).

Г. Увеличение продолжительности периодов длительной ЖТ или НЖТ.

Д. Появление аритмий, которые стало труднее или вообще невозможно купировать.

II. Появление новых аритмий:

А. Наджелудочковых аритмий.

Б. Полиморфных ЖТ.

В. Типа torsade de pointes.

Г. Развитие фибрилляции желудочков.

III. Развитие брадиаритмий:

А. Появление синусовой бра-

дикардии и остановки синусового ритма или развитие синоатриальной блокады.

Б. Развитие АВ-блокады.

Какие же из антиаритмических препаратов и в каких клинических ситуациях могут быть небезопасны для больного? Для некоторой систематизации существующих к настоящему моменту научных знаний остановимся на особенностях групп ААП.

В клинической практике используется классификация антиаритмических средств V. Williams, согласно которой выделяется 4 группы ААП.

Общим свойством для препаратов I класса является блокада быстрых входящих натриевых ионных каналов. Все группы препаратов данного класса угнетают автоматизм клеток водителя ритма, причем в большей степени – подчиненных водителей ритма. В токсических дозах некоторые из препаратов угнетают активность всех водителей ритма, что может привести к остановке сердца. Внутри этого класса выделяют три подкласса.

**Подкласс IA.** Наиболее применяемыми препаратами данного

подкласса являются хинидин, новокаиnamид, дизопирамид.

Показаниями к применению хинидина являются: поддерживающая терапия при восстановленном синусовом ритме после кардиоверсии, пароксизмы наджелудочковой тахикардии или желудочковой тахикардии, АВ-узловая тахикардия, фибрилляция предсердий и трепетание предсердий, реже – желудочковая экстрасистолия и предсердная экстрасистолия. На догоспитальном этапе данный препарат используется не столь часто, хотя существует не только пероральная его форма, но также раствор, содержащий 80 мг/мл хинидина глюконата. Ограничения его применения связаны с отрицательным инотропным эффектом, снижением АД и минутного объема. Необходимо помнить, что в высоких концентрациях хинидин может вызвать остановку синусового узла, блокаду АВ-узла высокой степени, нарушение автоматизма. С учетом способности хинидина удлинять интервал QT его не следует назначать больным с синдромом удлинения интервала QT или при желудочковой двунаправленной веретенообразной тахикардии типа *torsade de pointes*. Кроме того, хинидин противопоказан при блокаде ветвей пучка Гиса, гиперчувствительности, аберрантных ритмах. Кроме противопоказаний, врачу необходимо помнить о побочных эффектах препарата (головокружение, нарушение зрения, бронхиальная астма, головная боль, шум в ушах, лихорадка, желудочно-кишечные расстройства, отеки, волчаночно-подобный синдром).

Новокаиnamид наиболее часто из препаратов IA группы применяется на догоспитальном этапе. Его важным свойством является увеличение порога фибрилляции в миокарде желудочков, угнетение активности синусового узла или «выскальзывающей» активности другого водителя ритма, т.е. данный ААП эффективен при аритмиях, вызванных повышенным автоматизмом. Новокаиnamид в

терапевтических дозах вызывает увеличение интервалов PR и QT, но не изменяет ширину комплекса QRS. Новокаиnamид достаточно универсален как антиаритмик. Он применяется при продолжительной ЖТ, парных, политопных, ранних желудочковых экстрасистолах, причем данный препарат лучше переносится пожилыми больными, чем лидокаин, и, кроме того, он более эффективен для купирования длительных пароксизмов ЖТ, чем лидокаин (исключение составляют больные с инфарктом миокарда). Новокаиnamид применяется при наджелудочковых нарушениях ритма, хотя необходимо отметить, что согласно последним рекомендациям Европейского общества кардиологов (2006) по лечению фибрилляции предсердий данный препарат не рекомендован для купирования пароксизмов фибрилляции предсердий. Синдром Вольфа – Паркинсона– Уайта (WPW) с клиническими проявлениями фибрилляции предсердий и наджелудочковой тахикардии также является показанием к применению новокаиnamида, так как данный препарат подавляет антеградную и ретроградную проводимость по дополнительным путям проведения. В то же время он противопоказан при аритмии типа *torsade de pointes*, АВ-блокадах II и III степени. Во время введения новокаиnamида необходимо четко контролировать АД, способность препарата вызывать острую гипотонию диктует в ряде случаев необходимость одновременного введения больному мезатона. Если у больного во время введения новокаиnamида возникает острая слабость, это может быть первым проявлением гиперчувствительности к препарату.

Дизопирамид (*ритмилен*) в последние годы входит во многие схемы лечения аритмий. Если ранее основными показаниями к применению являлись угрожающие жизни желудочковые тахикардии и желудочковые экстрасистолы высокой градации, то в настоящее время он рекомендован при тахи-

кардиях, обусловленных синдромом WPW, суправентрикулярных тахикардиях, в том числе фибрилляции предсердий. Однако необходимо помнить, что у больных ИБС возможно развитие коронароспазма и повышение потребности миокарда в кислороде. Кроме того, ограничением к применению препарата являются кардиогенный шок, АВ-блокада II–III степени, тяжелая декомпенсированная сердечная недостаточность, синдром слабости синусового узла, синдром удлинения интервала PQ. Дизопирамид имеет также проаритмический эффект, состоящий в появлении желудочковых аритмий или их усугублении. При сердечной недостаточности велик риск возникновения гипотонии. Признаками передозировки препарата являются остановка дыхания, потеря сознания, аритмии и смертельный исход. Необходимо помнить, что дизопирамид специальных антидотов не имеет.

**Подкласс IB.** Основным препаратом данного подкласса – *лидокаин* – является одним из самых применяемых ААП, особенно на догоспитальном этапе. Необходимо оговориться, что данный препарат выпускается с различным его содержанием в ампулах (1% – 10,0; 2% – 2,0 и 10,0; 10% – 2,0 и т.д.), поэтому врачу всякий раз необходимо обращать на это внимание. Показаниями для назначения лидокаина являются желудочковые аритмии при остром инфаркте миокарда, желудочковые аритмии при дигиталисной интоксикации, желудочковая тахикардия, фибрилляция желудочков, аритмии, возникающие при инвазивных исследованиях и хирургических операциях на сердце. Однако лидокаин может быть причиной возникновения желудочковой аритмии типа *torsade de pointes*. Препарат не назначают больным с наджелудочковыми аритмиями из-за риска учащения желудочковых сокращений (при трепетании и мерцании предсердий) и при синдроме WPW. Если у больного имеется тахикардия с широкими



комплексами QRS (допустим, наджелудочковая тахикардия при нарушениях внутрижелудочковой проводимости или на фоне синдрома WPW) и врач не уверен в точной трактовке ЭКГ, лидокаин применять не следует. С учетом широкого применения лидокаина у больных инфарктом миокарда иногда возникает желание использовать его у больных, не имеющих желудочковых нарушений ритма для профилактики последних. Это является серьезной ошибкой, так как основным проаритмическим эффектом препарата является асистолия вследствие остановки синусового узла. Не следует забывать и о возможных аллергических реакциях, самой тяжелой из которых является анафилактический шок. Данный препарат в числе метаболитов имеет хиноинимин, обладающий антигенными свойствами. Во время введения лидокаина у больного могут проявиться неврологические нарушения – парестезии, двоение в глазах, тремор, сонливость, головная боль, дезориентация, судороги, спутанность сознания, кома.

**Фенитоин (дифенин)** обладает свойствами ААП IV подкласса, хотя был создан как противосудорожный препарат. В отличие от лидокаина данный препарат применяется как при желудочковых, так и при наджелудочковых нарушениях ритма, вызванных интоксикацией дигиталисом или другой этиологии в случаях неэффективности иных антиаритмических препаратов, при синдроме врожденного удлинения интервала QT, у больных с эпилепсиями и аритмиями. В то же время гиперчувствительность к препарату, гипотония, высокая степень АВ-блокады, выраженная сердечная недостаточность являются противопоказаниями к назначению дифенина. Необходимо помнить, что при введении данного ААП возможны неврологические нарушения – головная боль, хорея, тремор, атаксия, дизартрия, спутанность сознания и др. Данный препарат не следует назначать при

тяжелых заболеваниях печени.

Эффективность **мексилетина (мекситила)** обусловлена, помимо торможения быстрого натриевого тока, мембраностабилизирующим и местноанестезирующим свойствами. Он эффективен при желудочковых нарушениях ритма у больных с острым инфарктом миокарда в такой же степени, как новокаинамид, хинидин, и мало уступает лидокаину. В то же время данный ААП имеет значительный спектр побочных действий. Прежде всего это сердечно-сосудистые побочные эффекты – гипотония, брадикардия, приступы стенокардии, нарушения АВ-проводимости, предсердная аритмия и даже кардиогенный шок. Врачи могут столкнуться с такими явлениями при введении мексилетина, как кратковременная потеря сознания, галлюцинации, психозы и судороги. Необходимо сказать, что длительное применение мексилетина как ААП не показано, так как примерно у 40% больных отмечаются различные побочные действия препарата. При применении данного ААП на догоспитальном этапе с целью купирования опасных для жизни аритмий осложнения со стороны ЖКТ, ЦНС, сердечно-сосудистой системы не столь часты, как при длительном назначении препарата.

**Подкласс IC.** Из препаратов данного подкласса в настоящий момент широкий спектр показаний для применения имеет лишь **пропафенон (ритмонорм)**. Применение остальных ААП подкласса IC (**энкаионида, флекаинида**) рекомендуется ограничивать, за исключением только наиболее опасных для жизни желудочковых аритмий, протекающих с выраженной симптоматикой и резистентных к остальным ААП. Это связано со значительным проаритмическим эффектом этих препаратов вследствие выраженного угнетающего действия на проводимость.

Пропафенон, относясь к ААП подкласса IC, имеет свойства местного анестетика, слабого бе-

та-адреноблокатора и антагониста кальция. Данный препарат рассматривается как относительно безопасный для купирования и предупреждения как желудочковых, так и наджелудочковых аритмий. Пропафенон входит в число немногих препаратов, рекомендованных Европейским обществом кардиологов (2006) для купирования пароксизмов фибрилляции предсердий. Данный препарат с успехом используется при синдроме WPW, причем при тахикардиях как с узким, так и с широким комплексом QRS. Его эффективность при синдроме предвозбуждения связана со способностью препарата удлинять рефрактерный период в дополнительных проводящих путях как в антеградном, так и ретроградном направлениях, полностью блокировать проведение в любом направлении.

Вместе с тем пропафенон может вызвать неблагоприятные гемодинамические изменения: увеличение давления в правом предсердии, легочной артерии, давления заклинивания легочных капилляров, что ограничивает его использование у больных с тяжелыми обструктивными заболеваниями легких и при бронхоспазмах. Отрицательный инотропный эффект пропафенона, особенно выраженный при снижении фракции выброса до 50% и менее, обуславливает такие противопоказания к применению препарата, как кардиогенный шок, неконтролируемая сердечная недостаточность. Данный ААП не применяется при синусовой брадикардии, синдроме слабости синусового узла, АВ-блокаде II–III степени.

Кроме противопоказаний, у пропафенона имеется достаточный спектр побочных эффектов. Данный препарат может вызвать трепетание предсердий, АВ-диссоциацию, остановку сердца, наджелудочковую тахикардию, усугубить удлинение интервала QT при его остром применении для купирования опасных для жизни аритмий. Другие побочные эффекты (нервно-психические –



нарушение сна, галлюцинации, потеря памяти, психоз, маниакальное состояние, головокружение; желудочно-кишечные – поражение печени, гастроэнтерит; гематологические – анемия, агранулоцитоз, лейкопения, тромбоцитопения; прочие – облысение, нефротический синдром, мышечная слабость, судороги и др.) более характерны при длительном применении пропафенона в качестве антиаритмического препарата.

В I класс антиаритмических препаратов входят также *этмозин* и *этагизин*. Данные препараты часто относят к **подклассу IB–IC**.

Основной антиаритмический эффект *этмозина* направлен на желудочковые аритмии, включая длительную желудочковую тахикардию. Необходимо отметить, что данный препарат нельзя сочетать с другими ААП, более того, при назначении *этмозина* предшествующую антиаритмическую терапию отменяют заранее, за 2–4 периода полувыведения этих препаратов. Частота проаритмических эффектов *этмозина* увеличивается с возрастом и достигает у пожилых 13,9%. Препарат противопоказан при АВ-блокаде II–III степени, гемифасциальной блокаде, синдроме слабости синусового узла, инфаркте миокарда с бессимптомной желудочковой аритмией, кардиогенном шоке. *Этмозин* может вызвать преходящий подъем АД и увеличение ЧСС. На догоспитальном этапе врач медицины неотложных состояний может столкнуться с наиболее серьезными побочными эффектами препарата со стороны сердечно-сосудистой системы (инфаркт миокарда, эмболия легочной артерии, тромбофлебит, остановка сердца) и легочной системы (остановка дыхания, бронхоспазм, гипервентиляция).

*Этагизин* по своим свойствам достаточно сходен с *этмозином*, однако обладает более длительным антиаритмическим эффектом по сравнению с *этмозином* за счет того, что он действует на часть натриевого канала, расположен-

ную как на внешней поверхности клеточной мембраны, так и на внутренней ее поверхности, что обуславливает формирование так называемых инактивационных ворот и дополнительных мест связывания этагизина. Особенностью данного препарата является его эффективность при желудочковых и наджелудочковых аритмиях, рефрактерных к другим антиаритмическим препаратам. Так как данный препарат практически не вызывает брадикардии, он может быть применен при желудочковой экстрасистолии высоких градаций при тенденции к брадикардии, когда применение других ААП (кордарона, бета-адреноблокаторов) невозможно. Данный препарат имеет практически тот же спектр противопоказаний и побочных эффектов, что и *этмозин*.

Суммируя данные об ААП I класса, можно сделать вывод о том, что препараты данного класса, являясь ингибиторами быстрых натриевых ионных каналов, обладают значительными различиями в отношении как показаний и противопоказаний к их применению, так и проаритмических и побочных эффектов. Необходимо учитывать, что ААП I класса, за исключением лидокаина, мексилетина, удлиняют интервал QT и не могут быть использованы при желудочковой двунаправленной веретенообразной тахикардии. Синдром WPW является противопоказанием к применению препаратов IB подкласса, равно как и фибрилляция предсердий. Следует отметить, что ААП I класса не должны использоваться для длительного лечения нарушений ритма, так как в основной массе увеличивают смертность вследствие прежде всего проаритмических эффектов.

**Класс II (бета-адреноблокаторы).** Бета-адреноблокаторы (БАБ) относятся к ААП благодаря их способности подавлять возбудимость и проводимость посредством специфической блокады адренергической стимуляции по-

тенциалов как водителей ритма сердца синусового узла, так и эктопических водителей ритма. Антиишемический эффект БАБ способствует снижению автоматизма и торможению механизма re-entry в миокарде. В больших дозах БАБ оказывают мембраностабилизирующий эффект подобно хинидину и местным анестетикам. Это приводит к повышению порога возбуждения, уменьшению скорости проведения импульса. БАБ могут вызывать в отличие от препаратов класса I небольшое укорочение интервала QT.

Показания к применению БАБ в качестве ААП чрезвычайно широки. Это практически все наджелудочковые нарушения ритма – синусовая тахикардия, пароксизмальная наджелудочковая тахикардия, синдром WPW в случаях повышения симпатического тонуса как инициатора пароксизмов, в том числе мерцания и трепетания предсердий, фибрилляция и трепетание предсердий (в основном для урежения ЧСС, профилактики пароксизмов). БАБ применяются также при желудочковых нарушениях ритма. Они показаны при желудочковой экстрасистолии, особенно при дигиталисной интоксикации, пролапсе митрального клапана, врожденном синдроме удлинения интервала QT, гипертрофической кардиомиопатии, при стойкой желудочковой тахикардии, фибрилляции желудочков в случаях интоксикации дигиталисом или гиперкатехоламинемии, при проведении электрической дефибрилляции, для снижения риска развития фибрилляции желудочков и внезапной смерти у больных, перенесших инфаркт миокарда.

Необходимо отметить, что БАБ значительно проигрывают в антиаритмическом эффекте в отношении тахикардий у больных с синдромом WPW препаратам IA, IC подклассов и III класса ААП, в частности пропафенону и амиодарону.

БАБ противопоказаны при АВ-блокаде II–III степени, кардиоген-

ном шоке, бронхообструктивных заболеваниях, бронхоспазме, брадикардии, гипотонии, синдроме слабости синусового узла.

Необходимо отметить, что БАБ, как и другие ААП, имеют проаритмогенные эффекты, о которых не следует забывать. Они могут вызывать желудочковую бигеминию, пароксизм желудочковой тахикардии типа двунаправленной веретенообразной с удлинением интервала QT и с развитием синкопальных состояний (приступы типа Морганьи-Адамса-Стокса). Фактором риска вышеуказанных проаритмогенных эффектов БАБ является сочетание их с другими ААП, поэтому комбинировать БАБ с антиаритмическими препаратами нужно крайне осторожно.

В настоящее время в арсенале врача имеются формы БАБ для парентерального введения. Так, отечественный препарат пропранолол содержит в 5 мл 5 мг пропранолола. *Необходимо помнить, что при использовании БАБ, и в частности пропранолола, нельзя целевую дозу препарата вводить одномоментно.* Так, пропранолол вводится в дозе 0,5–1,0 мг через каждые 5 мин, максимальная нагрузочная доза составляет при этом 0,2 мг/кг.

**Класс III.** Основным препаратом данного класса ААП является амиодарон (кордарон). Кордарон по праву считается наиболее сильным антиаритмическим препаратом. Его антиаритмический эффект является чрезвычайно сложным и включает в себя некоторые электрофизиологические свойства всех четырех классов антиаритмических средств. Он тормозит быстрый входящий ионный натриевый ток, блокируя подобно лидокаину как открытые, так и инактивированные ионные натриевые каналы. Кордарон является неконкурентным ингибитором альфа- и бета-адренорецепторов, причем его действие ограничивается преимущественно сердцем. Кордарону свойственны также некоторые качества антагонистов кальция. Как препарат класса III

кордарон изменяет электрофизиологические параметры миокарда. Кордарон обладает выраженным антифибрилляторным действием, причем единственный из ААП не повышает порог дефибрилляции. Он эффективен у 60% больных, рефрактерных к другой антиаритмической терапии при повторных желудочковых тахикардиях и фибрилляции желудочков. Очень важным эффектом кордарона является удлинение рефрактерного периода не только в АВ-узле и системе Гиса-Пуркинье, но также в дополнительных путях проведения, что делает его препаратом выбора у больных с синдромом WPW как при узком, так и при широком комплексе QRS. При пароксизме фибрилляции предсердий данный препарат значительно удлиняет рефрактерный период в предсердиях. Считается, что кордарон в ряду других ААП является идеальным антиаритмиком. Тем не менее он неприменим при желудочковых тахикардиях типа *torsade de pointes*, так как удлиняет интервал QT. Кордарону в меньшей, чем другим антиаритмикам, степени свойствен проаритмический эффект. Тем не менее достаточно редко, но все же данный препарат может спровоцировать развитие полиморфной желудочковой тахикардии.

Кордарон противопоказан при синдроме слабости синусового узла, синусовой брадикардии, АВ-блокаде II и III степени, при снижении фракции выброса до 40% и менее, гипокалиемии вследствие диуретической терапии, синдроме удлинения интервала QT. Что касается побочных эффектов, то при грамотном длительном назначении кордарона они могут быть сведены к минимуму. Так, пневмониты или фиброз легких, изменения со стороны глаз, изменения фоточувствительности, поражение ЖКТ, щитовидной железы и ЦНС при назначении кордарона в поддерживающей дозе 100–200 мг/сут возникают у 1–5% больных. На догоспитальном этапе врач скорее может столкнуться с развитием

аллергической реакции в виде анафилактического шока и кардиальными осложнениями. Необходимо помнить, что при введении в периферическую вену и превышении концентрации раствора 2 мг/мл кордарон может вызвать развитие флебита. Из ААП кордарон практически не взаимодействует только с лидокаином. Сочетание с другими ААП нежелательно.

Очень интересным антиаритмиком III класса является бретилия тозилат (бретилиум). Он оказывает прямое действие на клеточные мембраны сердца и не прямое воздействие на адренергические нейроны. Его взаимодействие с адренергическими нейронами приводит к химической симпатэктомии благодаря накоплению его в симпатических ганглионарных и постганглионарных адренергических нейронах, а также блокаде высвобождения норадреналина, в основном из пресинаптических нервных окончаний. В отличие от других антиаритмических препаратов бретилия тозилат в начальной фазе вызывает положительный инотропный эффект, во второй фазе его действия сократимость возвращается к исходному уровню. В первой фазе действия препарат приводит к кратковременному, но значительному укорочению рефрактерного периода в желудочках, что определяет его быстрый антифибрилляторный эффект в первые 10–15 мин инфузии препарата. Данные свойства бретилия тозилата обеспечивают такое показание к применению, как фибрилляция желудочков, в том числе рефрактерная к электрической дефибрилляции. Как препарат III класса он оказывает действие в основном на активность волокон Пуркинье, но не влияет на ткань миокарда предсердий. При предсердных нарушениях ритма назначение бретилия тозилата не практикуется, данный ААП применяется при желудочковой тахикардии, рефрактерной к другим антиаритмическим препаратам, особенно у больных с острым инфарктом миокарда, при



желудочковой аритмии после хирургического вмешательства, пароксизмальной двунаправленной веретенообразной желудочковой тахикардии с удлинением интервала PQ. Необходимо помнить, что при фибрилляции желудочков или гемодинамически значимой нестабильной желудочковой тахикардии препарат вводится путем быстрой инфузии неразведенного раствора.

Противопоказаниями к применению бретилия тозилата являются выраженная легочная гипертензия, стеноз аорты, неконтролируемая сердечная недостаточность, острые нарушения мозгового кровообращения.

Данный ААП обладает проаритмическими эффектами, связанными с особенностями механизма действия, обусловленными преходящим высвобождением норадреналина из конечных нейронов при первой фазе действия и симпатомиметическим действием бретилия тозилата. Кроме того, препарат может вызвать гипотонию, брадикардию, учащение приступов стенокардии и загрудинные боли. Бретилия тозилат взаимодействует практически со всеми антиаритмическими (хинидин, новокаиномид, лидокаин, фенитоин, бета-адреноблокаторы, антагонисты кальция), а также с препаратами наперстянки, поэтому комбинировать его с ААП не рекомендуется.

*Соталол*, являясь бета-адреноблокатором, входит в III класс антиаритмических препаратов. Дело в том, что данный препарат имеет два изомера: левовращающий изомер в очень малых дозах обладает бета-блокирующим свойством, правовращающий таких свойств не обнаруживает. Оба же изомера соталола в больших дозах обнаруживают антиаритмические свойства, позволяющие отнести данный препарат к III классу.

Показаниями к применению соталола являются желудочковые аритмии, рефрактерные к другим антиаритмическим средствам, пароксизмальная и длительная

желудочковая тахикардия, наджелудочковые аритмии (соталол наряду с кордароном резервируются для лечения постоянной формы фибрилляции предсердий), тахикардия у больных тиреотоксикозом. При стенокардии напряжения соталол назначается достаточно редко, в основном при сопутствующей желудочковой экстрасистолии или аритмии. Данный препарат не применяется у больных, перенесших инфаркт миокарда, для длительного приема. Необходимо помнить о возможности возникновения у больных синдрома отмены в случаях резкого прекращения приема препарата.

Противопоказаниями к применению соталола являются блокады сердца II–III степени, кардиогенный шок, неконтролируемая сердечная недостаточность, синдром удлинения интервала QT, синусовая брадикардия, обструктивные заболевания легких, наличие в анамнезе бронхоспазмов, бронхиальная астма.

Проаритмические осложнения при применении соталола достаточно серьезны: полиморфная веретенообразная двунаправленная желудочковая тахикардия, желудочковая тахикардия, особенно у больных с наджелудочковой тахикардией. Синдром отмены проявляется в виде различной тяжести аритмий. Соталол несовместим с большинством других антиаритмических препаратов различных классов.

Дофетилид, ибутилид по своим свойствам и спектру осложнений достаточно схожи с кордароном.

**Класс IV (антагонисты кальция)** действуют в качестве антиаритмических средств благодаря их способности блокировать медленные входящие кальциевые каналы. В качестве антиаритмических антагонистов кальция используются группы верапамила и дилтиазема. Что касается дигидропиридиновых антагонистов кальция (группа нифедипина), то они в качестве антиаритмических препаратов не применяются.

Антагонисты кальция, блокируя медленные входящие кальциевые каналы, угнетают синоатриальный автоматизм, проведение в синусовом и АВ-узле. Это приводит к замедлению синусового ритма, удлинению интервала PQ, снижению частоты желудочковых сокращений при предсердных аритмиях. В то же время препараты группы верапамила и дилтиазема оказывают незначительное влияние на волокна Пуркинье и кардиомиоциты желудочков в нормальных условиях, и хотя описано их влияние на эти структуры при патологии, применение данных препаратов для лечения желудочковых нарушений ритма, как правило, не практикуется.

*Верапамил (изоптин)* является очень часто используемым препаратом для купирования нарушений ритма, особенно на догоспитальном этапе, и чрезвычайно популярен среди врачей скорой помощи. Здесь уместно напомнить, что верапамил наиболее эффективен при наджелудочковых тахикардиях, обусловленных преимущественно механизмами внутриузлового re-entry или круговым движением импульса, но в случаях эктопической предсердной тахикардии активность препарата обнаруживается в 2/3 случаев. Следовательно, не у всех больных с пароксизмальными наджелудочковыми тахикардиями данный препарат эффективен. Что касается фибрилляции/трепетания предсердий, существует стереотип оказания неотложной помощи при таких нарушениях ритма со стремлением во что бы то ни стало восстановить синусовый ритм. Необходимо оговориться, что благодаря способности верапамила увеличивать степень АВ-блокады, данный препарат способен снизить частоту желудочковых сокращений. Если удалось тахисистолическую форму фибрилляции предсердий перевести в нормосистолическую или правильную форму трепетания предсердий 2:1 перевести в 4:1, значительно при этом уредив ЧСС, то это является достаточным



успехом проведенной терапии.

Если говорить о возможности применения верапамила при синдроме WPW, то препарат может быть использован, когда имеет место наджелудочковая тахикардия, так как он действует благодаря замедлению проведения в АВ-узле, но оказывает минимальное действие на антеградное и ретроградное проведение в дополнительных путях проведения. Поэтому верапамил не оказывает эффекта при фибрилляции предсердий при синдроме WPW. Более того, в этом случае он приводит к парадоксальному ускорению проведения через дополнительные пути как из-за ограничения скрытой ретроградной проводимости, так и вследствие вызываемого им рефлекторного симпатического эффекта, приводящего к укорочению рефрактерности в дополнительных путях проведения. При желудочковой тахикардии препарат клинического эффекта не имеет.

Если у больного на фоне суправентрикулярной тахикардии наблюдается нестабильность гемодинамики, верапамил, ввиду того что он вызывает снижение АД, вводить крайне рискованно. Отрицательный инотропный эффект препарата ограничивает его применение в качестве антиаритмического средства у больных с левожелудочковой недостаточностью, кардиогенным шоком, а также сочетание с бета-адреноблокаторами. Противопоказаниями к введению верапамила являются также синдром слабости синусового узла, АВ-блокада I–II степени.

Дилтиазем обладает высоким сродством к медленным кальциевым каналам, не влияет на проведение в синусовом узле, удлиняет время проведения и увеличивает функциональный и эффективный рефрактерный периоды АВ-узла. Данный препарат не влияет на антеградную и ретроградную проводимость дополнительных проводящих путей, следовательно, у больных с синдромом преждевре-

менного возбуждения желудочков и мерцательной аритмией дилтиазем может вызвать увеличение частоты желудочковых сокращений. Показания, противопоказания, осложнения терапии дилтиаземом сходны с таковыми для верапамила. Необходимо оговориться, что дилтиазем лучше не применять у больных со стенокардией Принцметала, так как препарат может привести к развитию асистолии в небольшой дозе (60 мг). У больных с гипертиреозным состоянием дилтиазем можно использовать при наджелудочковых и желудочковых аритмиях.

В арсенале врача имеются препараты, не относящиеся к группе антиаритмических средств, но обладающие антиаритмическими свойствами.

**Препараты магния.** Магний необходим для нормального функционирования натрий-калий-АТФазного и протонового насосов, участвует в контроле баланса основного внутриклеточного иона – калия. Магний необходим как кофактор для переноса, хранения и утилизации энергии, для синтеза белка и нуклеиновых кислот, митохондриальных процессов. При дефиците магния в организме отмечаются учащение ЧСС, небольшое непостоянное замедление АВ-проведения, уширение комплекса QRS, удлинение интервала QT, депрессия сегмента ST, уплощение зубца Т. Снижение уровня магния в крови ниже 0,8 ммоль/л ассоциируется с большей частотой возникновения желудочковой экстрасистолии, желудочковой тахикардии и фибрилляции желудочков. Именно со снижением уровня магния связывают желудочковые аритмии при интоксикации дигиталисом. Кроме антиаритмического эффекта у больных инфарктом миокарда магний оказывает кардиопротективное действие, профилактическое в отношении коронарораспазма, вазодилатирующее (приводящее к умеренному снижению сопротивления в коронарных сосудах и

увеличению коронарного кровотока).

Исходя из данных свойств магния его препараты показаны для купирования желудочковой двунаправленной веретенообразной аритмии типа torsade de pointes с удлинением интервала QT и желудочковой аритмии при интоксикации препаратами наперстянки. Его эффект значительно слабее при политопной предсердной тахикардии, при рефрактерной желудочковой тахикардии или фибрилляции желудочков. Как правило, из препаратов магния в качестве антиаритмического средства используется магния сульфат, причем если 20% раствор препарата применяется для внутримышечного и внутривенного введения, то 25% раствор пригоден только для внутримышечного введения. При внутривенном введении можно столкнуться с угнетением дыхания. Необходимо помнить, что в таком случае необходимо ввести хлорид кальция.

**Аденозин.** Применение в некоторых случаях аденозина в качестве антиаритмического препарата связано со способностью данного препарата замедлять проведение через АВ-узел, вызывает перерыв в механизме re-entry в АВ-узле и может восстановить синусовый ритм при пароксизмах наджелудочковой тахикардии, в том числе и при синдроме WPW, однако у больных с фибрилляцией/трепетанием предсердий при наличии дополнительного пути проведения аденозин повышает проводимость по этому пути. В обычных дозах аденозин не оказывает действия на системную гемодинамику, однако в больших дозах вызывает снижение периферического кровотока, вследствие этого снижает АД. Аденозин неэффективен при трепетании/мерцании предсердий и при желудочковых аритмиях. Необходимо помнить, что аденозин не назначается при инфаркте миокарда из-за возможного синдрома обкрадывания.

Введение аденозина не явля-

ется безопасным для больного. Так, наиболее значимым проаритмическим эффектом аденозина является асистолия. Также препарат может привести к развитию желудочковой тахикардии, фибрилляции желудочков, аритмии типа *torsade de pointes*, особенно у больных с синдромом удлиненного интервала QT. Врач может столкнуться с психоневрологическими побочными эффектами – нарушение психики, головокружение, двоение в глазах и т.д. Хотя данный препарат практически не входит в перечень ААП, рекомендованных при наджелудочковых пароксизмальных тахикардиях, тем не менее продолжает использоваться на догоспитальном этапе, особенно в случаях нехватки других антиаритмических препаратов.

**Сердечные гликозиды** постепенно утрачивают свое значение как препараты для купирования пароксизмальных нарушений ритма. Антиаритмический эффект данной группы препаратов обусловлен их способностью уменьшать скорость проведения через АВ-узел и удлинять эффективный рефрактерный период благодаря увеличению активности блуждающего нерва, либо путем прямого действия на АВ-узел, либо из-за симпатолитического эффекта. Сердечные гликозиды у больных с наджелудочковой тахикардией при синдроме WPW повышают скорость проведения по дополнительному пути, что может привести к желудочковой тахикардии и даже к фибрилляции желудочков. Последними рекомендациями Европейского общества кардиологов (2006) их применение при пароксизмальной и персистирующей форме фибрилляции предсердий для купирования последних не показано. При фибрилляции/трепетании предсердий сердечные гликозиды могут применяться для контроля числа желудочковых сокращений, причем часто их приходится сочетать с бета-адреноблокаторами или антагонистами кальция.

Сердечные гликозиды противопоказаны при гипертрофической обструктивной кардиомиопатии, синдроме WPW, значительно выраженной АВ-блокаде, указании в анамнезе на приступы Морганьи-Адамса-Стокса, изолированной правожелудочковой недостаточности (легочное сердце, стеноз клапана легочной артерии), не следует их применять при изолированном митральном стенозе, в ранний период инфаркта миокарда и постинфарктный период при отсутствии фибрилляции предсердий и значительного снижения фракции выброса (35% и ниже), синдроме слабости синусового узла. Особенно хочется предостеречь от введения сердечных гликозидов при желудочковой тахикардии, так как пароксизм может удлиниться и закончиться фибрилляцией желудочков. Если при тахикардии с широкими комплексами QRS врач не уверен в диагнозе наджелудочковой пароксизмальной тахикардии, в отсутствии синдрома WPW или не может распознать желудочковую тахикардию, сердечные гликозиды вводить категорически не следует. Механизм аритмогенного действия сердечных гликозидов заключается в нарушении образования импульсов и/или проводимости, при этом могут возникать почти все известные аритмии, в том числе и несколько аритмий у одного и того же больного. Развитию интоксикационной аритмии при лечении сердечной недостаточности способствует гипокалиемия, сопутствующая пожилому возрасту, вызванная приемом диуретиков и длительно декомпенсированной недостаточностью кровообращения.

Из вышесказанного можно сделать вывод о том, что абсолютно безопасных антиаритмических препаратов не существует. Каждый из ААП имеет четкие показания и противопоказания к применению, спектр побочных действий, который не всегда учитывается врачами при оказании неотложной помощи. Кроме того,

синтезируются новые антиаритмические препараты, проводятся многочисленные многоцентровые исследования, которые определяют Европейские и национальные (Украинские) рекомендации лечения тех или иных видов аритмий.

Отдельно необходимо остановиться на вопросе комбинации антиаритмических препаратов. Казалось бы, сочетание двух или более ААП с различными электрофизиологическими свойствами должно вызывать синергический антиаритмический эффект и снижать дозы входящих в комбинацию препаратов, что предполагает уменьшение риска побочных эффектов. Однако комбинация антиаритмических препаратов, как правило, приводит к повышению токсичности и развитию проаритмических эффектов. В связи с этим по возможности следует назначать один антиаритмический препарат в индивидуально подобранной дозе с учетом показаний и противопоказаний к применению данного препарата. Комбинировать при наджелудочковых аритмиях можно бета-адреноблокаторы с сердечными гликозидами, хинидином; антагонисты кальция – с сердечными гликозидами, хинидином. При желудочковых аритмиях не комбинируют препараты одного и того же подкласса. В случае необходимости при рефрактерных желудочковых аритмиях возможна комбинация хинидина и мексилетина, бета-адреноблокаторов и препаратов IA подкласса, кордарона с хинидином или новокаиномидом либо кордарона с мексилетином, бретилия тозилата с лидокаином. Однако как при монотерапии ААП, так и в случаях необходимости комбинации препаратов врач всегда должен оценивать соотношение возможной пользы от назначения антиаритмической терапии и риска побочных эффектов и осложнений от их применения у каждого больного. Здесь должен быть баланс между двумя основными врачебными заповедями: «Помоги!» и «Не навреди!»

*Впервые опубликована в газете «Новости медицины и фармации»*



# Использование препаратов магния в кардиологии



Стуров Н.В.

Кафедра общей и клинической фармакологии РУДН, г. Москва

**К сожалению, на протяжении длительного периода времени магнию ( $Mg^{2+}$ ) не уделялось столько внимания, как всем остальным металлам, что во многом было предопределено трудностями в установлении его концентрации в плазме и тем, что, будучи полученным, данный показатель довольно косвенно отражал сложную схему распределения  $Mg^{2+}$  в организме, начиная с неравномерного распределения по органам и тканям и заканчивая вне- и внутриклеточным уровнем. Картину дополняла сложная кинетика  $Mg^{2+}$  – от кишечной абсорбции до экскреции с мочой [1].**

К настоящему времени физиологическая активность магния изучена очень хорошо. Являясь универсальным регулятором обменных процессов в организме,  $Mg^{2+}$  участвует в энергетическом (комплексирование с АТФ и активация АТФ-аз, окислительное фосфорилирование, гликолиз), пластическом (синтез белка, липидов, нуклеиновых кислот), электролитном обменах. Выполняя роль естественного антагониста кальция, магний принимает участие в расслаблении мышечного волокна, снижает агрегационную способность тромбоцитов, поддерживает нормальный трансмембранный потенциал в электровозбудимых тканях [2]. Рассмотрим подробнее роль магния в функционировании органов системы кровообращения.

Магний влияет на эндотелий, который играет ключевую роль в сосудистом гомеостазе, в том числе за счет продукции оксида азота и участия в управлении агрегацией тромбоцитов. Нормальная работа эндотелиоцитов

невозможна в условиях атеросклеротического перерождения сосудистой стенки. В рандомизированном двойном слепом исследовании была изучена эндотелий-зависимая дилатация плечевой артерии на фоне приема препарата магния и в группе сравнения. Было показано, что через 6 месяцев приема препаратов магния этот показатель увеличился на  $15,5 \pm 12,0\%$  ( $p < 0,01$ ), а у лиц из группы плацебо-контроля прирост составил  $4,4 \pm 2,5\%$  в сравнении с исходным уровнем. Была продемонстрирована линейная корреляция между степенью эндотелий-зависимой вазодилатации и концентрацией внутриклеточного  $Mg^{2+}$  [3]. Хочется отметить, что эндотелиальная дисфункция имеется у всех кардиологических больных и, несмотря на то что в общей медицинской практике сегодня оценить ее степень не представляется возможным, нельзя пренебрегать данными о способности ряда лекарственных средств положительно влиять на работу эндотелиоцитов.

Представляет интерес возможная антиатерогенная активность магния. Согласно результатам исследования The Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC), гипомagneмизм сопровождается развитием ишемической болезни сердца (ИБС). Подобный вывод был сделан на основании наблюдения 13922 пациентов на протяжении 4-7 лет с учетом социodemографических характеристик, вредных привычек, уровней холестерина, фибриногена и других факторов [4]. В дополнение известно, что наиболее выраженный дефицит магния имеется у лиц с повышенным содержанием атерогенных липидов [5].

Известно, что у пациентов с эссенциальной артериальной гипертензией (АГ) наблюдается снижение плазменной концентрации магния, калия, повышение содержания натрия. Считается, что ионы  $Mg^{2+}$  тормозят активность ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС), и при их дефиците соз-



даются более благоприятные условия для системной вазоконстрикции [6]. Несмотря на отсутствие единого подхода к оценке роли гипомagneмии при АГ, необходимость коррекции электролитного обмена, особенно нарушений, связанных с приемом диуретиков, является очевидной [7].

Гипомagneмия усиливается при сахарном диабете типа 2, который стал частым спутником больных с сердечно-сосудистой патологией старших возрастов [8]. Недостаток магния сопряжен с нарушенной толерантностью к глюкозе [9], а препараты магния способны улучшать инсулинозависимую утилизацию.

Недостаток магния при сердечной недостаточности свидетельствует в пользу того, что это заболевание является, как правило, результатом прогрессирования ИБС и/или АГ, а также их осложнений [10]. Степень гипомagneмии может служить показателем тяжести заболевания и отчасти объяснить выраженность симптоматики, поскольку  $Mg^{2+}$  повышает диурез [11]. Назначение магний-содержащих препаратов особенно оправдано при длительном приеме сердечных гликозидов, которые провоцируют гипомagneмию и последующие нарушения ритма, связанные с дефицитом иона [12].

Точный механизм влияния магния на ритм до сих пор неизвестен, однако понятно, что этот эффект осуществляется посредством воздействия на транспорт натрия, калия и кальция, т.е. на ионы, формирующие потенциал действия. В качестве антиаритмика соли магния чаще всего используются при пируэт-желудочковой аритмии *torsades de pointes* (препарат выбора) благодаря способности угнетать развитие следовых деполяризаций, укорачивая длительность ин-

тервала QT [13; 14]. Магний может использоваться как при врожденном синдроме удлиненного интервала QT, так и при ятрогенном его варианте, вызванном применением антиаритмиков I класса и других лекарственных средств.

Препараты магния назначают для лечения аритмий, спровоцированных дигиталисной интоксикацией [15]: функция калий-натриевой помпы восстанавливается под воздействием ионов  $Mg^{2+}$  [16].

Развивающийся при злоупотреблении алкоголем дефицит  $Mg^{2+}$  играет определенную роль в формировании многих осложнений хронической интоксикации этанолом (от поведенческих реакций до миопатий), в том числе в развитии абстинентного синдрома и аритмий [17].

Назначение препаратов магния представляет собой своеобразную заместительную терапию и в качестве цели преследует коррекцию его нормального уровня и восстановление физиологических процессов, в которых  $Mg^{2+}$  принимает активное участие [18]. В кардиологии используют антиишемический, антиаритмический, гипотензивный, диуретический эффекты магния, которые достигаются и в отсутствие явных признаков дефицита этого металла и, скорее всего, являются следствием антагонизма с кальцием, но далеко не исчерпываются лишь этим механизмом. Препараты магния активны как в ургентных ситуациях (внутривенное введение), так и при постоянном приеме внутрь в комбинации с сосудистой патологией.

Общее содержание магния в организме составляет около 24 г, 39% приходится на внутриклеточный пул. До 60% магния находится в костной ткани, 20% – в мышечной, 0,8%

– в плазме крови и эритроцитах. Суточная потребность в  $Mg^{2+}$  составляет 300 мг для женщин, 350 мг для мужчин и возрастает при беременности, занятии спортом. Наиболее богаты магнием злаковые культуры, бобовые, зелень, орехи, шоколад. Усвояемость магния из пищевых продуктов составляет 30-35%. Она может увеличиваться под влиянием витамина B6, молочной, аспарагиновой, оротовой кислот [19; 20].

Несмотря на то что магний широко распространен в природе, его дефицит в человеческой популяции встречается в 16-42% [21]. Это связано с составом пищи: часть продуктов располагает малым содержанием магния, другие – первоначально достаточным его количеством, но не выгодным в плане сопутствующих ионов кальция и фосфатов, некоторых липидов и протеинов, уменьшающих абсорбцию магния из кишки. Возрастное замедление моторики желудочно-кишечного тракта, дисбактериозы, полиэтиологичный синдром мальабсорбции дополнительно снижают всасывание  $Mg^{2+}$ . К другим факторам, способствующим гипомagneмии, относят пребывание в помещениях с жарким микроклиматом, злоупотребление алкоголем, беременность, лактацию, нерациональную гипокалорийную диету, стресс и синдром хронической усталости [22].

$Mg^{2+}$  выводится с мочой: суточная экскреция составляет около 100 мг и потенцируется катехоламинами, глюкокортикоидами, что лежит в основе стрессовой гипомagneмии; при дефиците магния почечная его экскреция снижается вплоть до нуля. Другим клинически значимым путем элиминации служит потоотделение.

Применение оротата магния началось в СССР в 60-х годах прошлого века. Преиму-

щественно препарат использовался в терапии сердечной недостаточности, в том числе вызванной алкогольной кардиомиопатией. На модели алкогольного повреждения сердца у животных было показано, что одной из причин заболевания является нарушение синтеза РНК в кардиомиоцитах, а оротовая кислота необходима для нормального хода данного процесса. Хорошие результаты в те годы в отечественных исследованиях были получены при применении препарата у пациентов: при инфаркте миокарда снижалась летальность и риск развития застойной сердечной недостаточности, была продемонстрирована эффективность при клапанных пороках сердца. В дальнейшем спектр благоприятных эффектов расширился.

Действительно, оротовая кислота (которую называют также витамином В<sub>13</sub>), помимо участия в обмене магния, обладает собственной метаболической активностью: соединение является одним из метаболических предшественников пиримидиновых нуклеотидов, т.е. в конечном счете необходимо для нормального хода анаболических процессов. На уровне сердечной мышцы эффект выражается в повышении синтеза белка и АТФ [23]. Анаболическая активность оротовой кислоты с успехом используется, например, у спортсменов с целью повышения работоспособности и конкурирует с таковой у стероидных препаратов. Установлено, что оротовая кислота поддерживает холестерин в коллоидном состоянии, что, возможно, препятствует его отложению в сосудистой стенке. Положительно и то, что магниевая соль оротовой кислоты слабо растворима в воде, поэтому практически не обладает послабляющим эффектом, хорошо всасывается и дает оротат и

Mg<sup>2+</sup> непосредственно в клетке.

Оротат магния (магнерот) сочетает в себе все описанные выше свойства Mg<sup>2+</sup> и оротовой кислоты [24], чем предопределяется широта терапевтических эффектов. Так, в комплексной терапии ИБС на фоне приема препарата урежается частота приступов стенокардии и потребность в сублингвальной нитроглицерине. Препарат используется в комбинированном лечении некоторых видов нарушений сердечного ритма, АГ, сердечной недостаточности различного генеза, благоприятно влияет на уровень глюкозы крови при сахарном диабете и на качественный состав липидов.

Во всем мире пероральные препараты магния в комбинированной терапии сердечно-сосудистой патологии приобретают все большее значение, поскольку они эффективны, хорошо переносятся больными и достаточно дешевы. В нашей стране накоплен большой опыт применения магнерота, особенно в использовании препарата при наиболее распространенных в кардиологии нозологиях. Можно выделить группы пациентов, у которых назначение препарата магнерот в качестве компонента комбинированной терапии будет наиболее успешным [25]:

- Дефицит ионов Mg<sup>2+</sup> (клиническая картина, гипомagnesемия, снижение экскреции Mg<sup>2+</sup> с мочой);
- Сочетание АГ с гиперлипидемией, проявлениями ишемии миокарда;
- Сочетание АГ с нарушением толерантности к глюкозе или сахарным диабетом типа 2;
- Наличие хронической алкогольной интоксикации, хронический стресс (профилактика стресс-индуцированных сердечно-

сосудистых осложнений).

В одно из исследований были включены больные со стенокардией и АГ. При добавлении к антиангинальной и антигипертензивной терапии магнерота в дозе 6 табл./сут. сроком на 6 недель позволило добиться снижения АД со 157,8/88,3 мм рт.ст. до 125,6/82,8 мм рт.ст. [26]. Параллельно достигалось урежение сердечного ритма, что продемонстрировано результатами других работ [27].

Эффективность магнерота была продемонстрирована у пожилых пациентов обоего пола со стенокардией III функционального класса и АГ II степени при его добавлении к основным препаратам. В итоге в течение 5 недель назначение магнерота привело к уменьшению частоты приступов стенокардии в среднем с 11,2 до 1,9 в неделю и снизило потребность в нитросорбиде с 80 до 32 мг/сут.; количество нитроглицерина, использованного каждым больным за время приема препарата, составило в среднем 29 таблеток, в то время как в контрольной группе за этот же период больные приняли по 53 таблетки. Достигнутый терапевтический эффект сохранялся в течение 2 недель после отмены магнерота [28].

Во многих исследованиях магнерот демонстрировал эффективность в комбинированной терапии больных после перенесенного инфаркта миокарда [29], причем особого внимания заслуживает профилактическая активность в отношении аритмий, нормализации фракции выброса и уменьшения конечного систолического и диастолического объема [30], что особенно важно в восстановительный период после инфаркта миокарда.

*Список литературы  
находится в редакции*

*Впервые опубликована на [www.medi.ru](http://www.medi.ru)*



# Применение дабигатрана этексилата для профилактики кардиоэмболических осложнений при неклапанной фибрилляции предсердий: как сделать вмешательство наиболее эффективным и безопасным



**Явелов И.С.**

Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова, г. Москва

Среди осложнений неклапанной фибрилляции предсердий (ФП) важнейшую роль играют эмболии сосудов большого круга кровообращения тромбами, которые обычно образуются в левом предсердии [1; 2]. Поскольку ведущую роль в формировании тромба здесь играют процессы свертывания крови с образованием фибрина, наиболее действенный способ предупреждения кардиоэмболических осложнений при ФП – поддержание терапевтического уровня антикоагуляции, что наряду с предотвращением ишемического (кардиоэмболического) инсульта способствует снижению общей смертности [3; 4]. Нет сомнений, что антикоагулянты в данной клинической ситуации превосходят по эффективности антитромбоцитарные препараты (ацетилсалициловую кислоту и ее сочетание с клопидогрелом) [3–6]. При этом, поскольку речь идет о неопределенно долгом (пожизненном) использовании лекарственных средств, важнейшую роль приобретает возможность приема препаратов внутрь.

До недавнего времени единственными антикоагулянтами для приема внутрь с хорошо доказанной клинической эффективностью при неклапанной ФП были антагонисты витамина К. Вместе с тем, у препаратов этой группы имеется много особенностей, сильно затрудняющих их надлежащее применение на практике. Так, зависимость эффекта от многих обстоятельств (пол, возраст, раса, характер питания, сопутствующее лечение, наличие некоторых заболеваний, а также отдельные генетические особенности) диктует необходимость индивидуального подбора дозы с использованием одного из лабораторных показателей – Международного нормализованного отношения (МНО) [7]. Известно, что эффективность и безопасность антагонистов витамина К зависит от стойкости поддержания МНО в гра-

ницах терапевтического диапазона, что требует регулярного контроля величины этого индикатора (согласно современным подходам – не реже 1 раза в 4 нед.) и, если необходимо, коррекции дозы препарата [7–10]. Все это наряду с опасениями спровоцировать крупное (прежде всего внутримозговое) кровотечение лежит в основе сравнительно редкого использования антагонистов витамина К на практике даже там, где это представляется абсолютно необходимым. Так, в эпидемиологическом исследовании ATRIA, выполненном в США, среди амбулаторных больных с дополнительными факторами риска инсульта, не имевших противопоказаний, в первые 3 мес. после выявления неклапанной ФП варфарин был назначен только в 59% случаев [11]. Похожий результат был получен и при анализе назначений

при выписке из стационара [12]. По данным Европейского регистра, включавшего 5 333 больных, антагонисты витамина К использовались у 67% из тех, кому они были показаны [13]. Кроме того, факт использования антагонистов витамина К не свидетельствует об адекватно проводимой антикоагулянтной терапии. Согласно современным представлениям для реализации положительного эффекта препаратов этой группы при неклапанной ФП время нахождения МНО в границах терапевтического диапазона должно составлять не менее 60% [1]. Однако в реальности значения этого показателя зачастую оказываются существенно более низкими как в рамках специально спланированных клинических испытаний, так и (особенно) в повседневной клинической практике [14–17].



Указанные трудности стали стимулом к широкомасштабному поиску пероральных антикоагулянтов, более удобных для повседневного использования, которые хотя бы не уступали по клиническому эффекту антагонистам витамина К. Первым из таких препаратов, одобренных для широкого применения больным с ФП, стал дабигатран этексилат (далее – дабигатран). Основанием для его появления в руках практикующих врачей явились результаты крупного рандомизированного контролируемого исследования RELY, в котором участвовали 18 133 человека [14]. Одна из особенностей этого клинического испытания заключается в одновременном изучении эффективности и безопасности сразу двух доз дабигатрана – 110 и 150 мг 2 раза/сут. В данном сообщении будет рассмотрен один из немаловажных аспектов использования дабигатрана на практике – какую из двух изученных доз стоит предпочесть, чтобы в каждом конкретном случае обеспечить наилучшее соотношение ожидаемой пользы (эффективности) и возможного риска (безопасности) проводимого лечения.

#### **К кому относятся и не относятся результаты исследования RELY**

Основанием для включения в исследование RELY являлось наличие ФП (пароксизмальной, персистирующей или постоянной) у лиц в возрасте 18 лет в сочетании как минимум с одним фактором риска сосудистых осложнений (инсульт или транзиторная ишемическая атака в анамнезе, фракция выброса левого желудочка ниже 40%, симптомы хронической сердечной недостаточности II-IV функционального класса по NYHA в ближайшие 6 месяцев, возраст 75 лет или 65–74 года в сочетании с сахарным диабетом, артериальной гипертензией или коронарной болезнью сердца).

Соответственно, его результаты относятся к обширному контингенту больных с ФП, имеющих повышенный риск кардиоэмболических осложнений.

В данное клиническое испытание не включались следующие категории больных:

- с протезами клапанов сердца;
- с гемодинамически значимой патологией клапанов сердца;
- с тяжелым инсультом в предшествующие 6 мес.;
- с любым инсультом в предшествующие 2 нед.;
- с повышенным риском кровотечений, в том числе:
  - с неконтролируемым АД;
  - с обострением язвенной болезни в ближайший мес.;
  - с язвенным кровотечением в ближайший год;
  - с внутричерепным, глазным, спинальным, забрюшинным или неспровоцированным травмой внутрисуставным кровотечением в анамнезе;
  - в ближайший мес. после крупной операции;
  - с геморрагическим диатезом;
- с клиренсом креатинина ниже 30 мл/мин;
- при планируемом хирургическом лечении ФП;
- с активным инфекционным эндокардитом;
- с активным заболеванием печени;
- с выраженной анемией (гемоглобин менее 100 г/л) или тромбоцитопенией (содержание тромбоцитов менее 100.109/л).

Соответственно, об эффектах дабигатрана (и, соответственно, целесообразности его использования) у данных категорий больных, большинство из которых характеризуются повышенным риском кровотечений, известно мало. Поэтому до появления новых фактов некоторые из указанных выше заболеваний и обстоятельств вошли в список противопоказаний.

Сопоставление двух доз дабигатрана (110 и 150 мг 2 раза/сут) осуществлялось двойным слепым методом, в то время как данные об использовании дабигатрана или варфарина были открыты для исследователя. Вместе с тем накопление фактов и анализ результатов этого клинического испытания осуществлялись людьми, не осведомленными о том, к какой из трех групп сравнения относится конкретный больной. Медиана длительности изучения составляла 2 года.

#### **Эффективность и безопасность дозы дабигатрана 110 мг 2 раза/сут**

Основные результаты сопоставления варфарина и дабигатрана в дозе 110 мг 2 раза/сут представлены в таблице 1. В целом, при сопоставимой эффективности (отсутствии значимых различий по частоте суммы случаев инсульта или артериальных тромбоэмболий) доза дабигатрана 110 мг 2 раза/сут оказалась безопаснее (ее использование было сопряжено с меньшей частотой возникновения крупных кровотечений, включая угрожающие жизни и внутричерепные). При использовании данной дозы дабигатрана удваивалась частота диспепсических расстройств, однако риск крупных желудочно-кишечных кровотечений не увеличивался.

Таким образом, доза дабигатрана 110 мг 2 раза при сохраняющейся эффективности позволяет получить наибольшие преимущества в безопасности. Очевидно, вопрос о ее применении стоит рассмотреть в случаях, когда приоритетом у конкретного больного является безопасность антитромботической терапии.

#### **Эффективность и безопасность дозы дабигатрана 150 мг 2 раза/сут**

Основные результаты сопоставления варфарина и дабигатрана в дозе 150 мг 2 раза/сут представлены в таблице 1. Данная доза дабигатрана превосходила варфарин по эффективности: при ее использовании достоверно снижался риск возникновения инсульта или артериальной тромбоэмболии, включая ишемический инсульт, неинвалидизирующий и инвалидизирующий/смертельный инсульты. Кроме того, отмечалась более низкая сосудистая смертность и имела тенденция к снижению общей смертности.

Вместе с тем, наряду с повышением эффективности при увеличении дозы дабигатрана утратился ряд преимуществ в безопасности. Так, по частоте крупных кровотечений она была сопоставима с варфари-

Таблица 1. Основные результаты исследования RELY [по 14]

Исход	Варфарин с целевым МНО 2-3	Дабигатран 110 мг 2 раза/сут	Дабигатран 150 мг 2 раза/сут	P (в сравнении с варфарином)
Эффективность				
Инсульт или системная (артериальная) тромбоэмболия, % <sup>a</sup>	1,69	1,53	1,11 (ОР -34%)	<0,001†
Инсульт, %	1,57	1,44	1,01 (РО-36%)	<0,001*†
- геморрагический	0,38	0,12 (ОР-69%)	0,10 (РО-74%)	0,003†
- ишемический, или неклассифицированный	1,20	1,34	0,92 (ОР-24%)	0,03†
- не инвалидизирующий	0,58	0,50	0,37 (ОР-38%)	0,01†
- не инвалидизирующий или смертельный	1,0	0,94	0,66 (ОР-34%)	0,005†
Инфаркт миокарда				
- в первоначальной публикации	0,53	0,72	0,74	0,07*; 0,048†
- после дополнительного анализа [19]	0,64	0,82	0,81	
Сосудистая смерть, %	2,69	2,43	2,28 (ОР-15%)	0,04†
Общая смертность, %	4,13	3,75	3,64 (ОР-12%)	0,051†
Безопасность				
Крупное кровотечение, % <sup>a</sup>	3,36	2,71 (ОР-20%)	3,11	0,003*
- внутричерепное	0,74	0,23 (ОР-69%)	0,30 (ОР-60%)	<0,001*†
- угрожающее жизни	1,80	1,22	1,51 (ОР+50%)	<0,001 †
- желудочно-кишечное	1,02	1,12	1,51 (ОР+50%)	<0,001 †
Боль/дискомфорт в животе, диспепсия, %	5,8	11,8	11,3	<0,001*†
Совокупный эффект				
Сумма случаев инсульта, системной тромбоэмболии, тромбоэмболии легочной артерии, инфаркта миокарда, смерти или крупных кровотечений, %	7,64	7,09	6,91 (ОР-9%)	0,04

Указана частота событий в год; ОР – относительный риск; <sup>a</sup> – первичная конечная точка; \* – различия группы дабигатрана 110 мг 2 раза в сутки по сравнению с группой варфарина; † – различия группы дабигатрана 150 мг 2 раза в сутки по сравнению с группой варфарина

ном. При этом удваивалась частота диспепсических расстройств и повышался риск крупных желудочно-кишечных кровотечений. Однако, с другой стороны, при учете частоты возникновения геморрагического инсульта, а также внутричерепных и угрожающих жизни кровотечений доза дабигатрана 150 мг 2 раза/сут сохраняла преимущество перед варфарином.

Таким образом, при принятии решения о применении дабигатрана в дозе 150 мг 2 раза/сут врачу придется делать выбор между возможностью лучше защитить больного от ишемического инсульта и опасностью спровоцировать желудочно-кишечное кровотечение.

Очевидно, результат этого вы-

бора будет зависеть от суждения о соотношении рисков кардиоэмболических осложнений и серьезного кровотечения у конкретного больного, а также ожидаемых последствий указанных событий. В целом, следует учитывать, что у больных, включенных в исследование RELY (и исходно не имевших неприемлемо высокого риска геморрагических осложнений), повышение частоты желудочно-кишечных кровотечений не устранило положительного влияния дабигатрана в дозе 150 мг 2 раза/сут на сосудистую смертность. Кроме того, по совокупному эффекту, учитывающему воздействие вмешательства на ишемические осложнения с одной стороны и возникающие при

этом крупные кровотечения с другой, преимущество указанной дозы дабигатрана перед варфарином сохранялось.

Обе дозы дабигатрана в равной степени обеспечивали снижение риска внутричерепного кровотечения, включая геморрагический инсульт. Вместе с тем, частота внутричерепных кровотечений в целом была невысокой (0,74% в год у получавших варфарин). Однако возникновение подобных осложнений часто имеет катастрофические последствия для больного, поскольку смертность при этом может достигать 46%, а серьезные неврологические расстройства остаются в 17% случаев [18]. Кроме того, внутричерепное кровотечение обычно



служит основанием отказаться от последующего использования антикоагулянтов, тем более что до 75% осложнений ожидается на фоне терапевтических значений МНО. Вместе с тем, прекращение адекватной профилактики даже на короткое время у больных высокого риска может стать причиной кардиоэмболических осложнений [15].

При применении обеих доз дабигатрана отмечалась тенденция к большей частоте выявления инфаркта миокарда. Это послужило основанием для предположения о том, что дабигатран уступает варфарину в способности предотвращать тромботические осложнения коронарного атеросклероза. Вместе с тем, следует учитывать, что речь идет о достаточно редких клинических событиях (до 0,8% в год, увеличение частоты на дабигатране – 2 на каждую 1000 леченых в год), учет которых не являлся основной целью исследования. В подобных случаях с уверенностью судить о наличии каких-либо закономерностей без дополнительного изучения не представляется возможным, в особенности когда различия неожиданны и находятся на границе статистической значимости. Тем не менее, можно рассматривать эту находку и как сигнал соблюдать осторожность при выборе антикоагулянта у больных с повышенным риском коронарных осложнений атеросклероза, особенно если одновременный прием антиагрегантов нежелателен из-за опасности серьезных кровотечений.

#### **Сопоставление дабигатрана и варфарина у больных пожилого возраста**

Основные итоги изучения у больных 75 лет в группе оказались аналогичными исследованию в целом – по способности предотвращать инсульт или другие артериальные тромбоэмболии доза дабигатрана 110 мг 2 раза/сут. была аналогичной варфарину, в то время как доза 150 мг 2 раза/сут. по эффективности превосходила варфарин (табл. 2) [20]. В целом, частота кровотечений в данной возрастной группе была выше, чем у лиц более

молодого возраста. Однако и здесь при применении обеих доз дабигатрана достоверно реже возникали внутричерепные кровотечения. Вместе с тем, в то время как у больных моложе 75 лет частота крупных и крупных внечерепных кровотечений на обеих дозах дабигатрана оказалась ниже, чем на варфарине, в старшей возрастной группе отмечалась тенденция к более частому возникновению крупных кровотечений и достоверно более высокая частота крупных внечерепных кровотечений у получавших дабигатран в дозе 150 мг 2 раза/сут.

Очевидно, эти данные свидетельствуют в пользу особой осторожности при выборе дозы дабигатрана у больных 75 лет, когда ожидается наличие серьезной сопутствующей патологии, повышающей опасность кровотечений, используется множество различных лекарственных средств и часто отмечается снижение функции почек.

#### **Сопоставление дабигатрана и варфарина при различном качестве лечения варфарином**

При сопоставлении новых анти тромботических вмешательств с антагонистами витамина К важнейшее значение имеют особенности применения последних, от которых зависят эффективность и безопасность использования антагонистов витамина К. Поскольку имеются существенные различия в качестве лечения антагонистами витамина К, был предпринят анализ результатов сравнения дабигатрана и варфарина в зависимости от усредненного времени нахождения МНО в границах терапевтического диапазона в каждом из исследовательских центров [20]. В целом, при учете суммы случаев инсульта и артериальных тромбоэмболий дабигатран в дозе 110 мг 2 раза/сут. не уступал варфарину по эффективности во всех выделенных градациях времени нахождения МНО в терапевтическом диапазоне (<57,1; 57,1-65,5; 65,5-72,6; >72,6%).

Вместе с тем, численное преимущество дозы 150 мг 2 раза/сут. по эффективности заметно умень-

шалось и фактически утрачивалось, когда МНО было в терапевтическом диапазоне в среднем >65,5 и особенно >72,6% времени. Тем не менее, отсутствие статистически значимых различий в результатах сопоставления влияния более высокой дозы дабигатрана и варфарина на частоту инсульта или артериальных тромбоэмболий дает основания утверждать, что преимущество дозы 150 мг 2 раза/сут. по эффективности сохраняется вне зависимости от качества контроля МНО. При учете всех сердечно-сосудистых осложнений, а также общей смертности обе дозы дабигатрана превосходили варфарин при низком времени нахождения МНО в терапевтическом диапазоне и существенно не отличались от варфарина при более высоких значениях показателя.

В группе дабигатрана в дозе 110 мг 2 раза/сут. отмечалась более низкая частота крупных кровотечений вне зависимости от времени нахождения МНО в терапевтическом диапазоне. При низких значениях показателя качества лечения варфарином аналогичное преимущество отмечалось и при использовании дабигатрана в дозе 150 мг 2 раза/сут., однако здесь оно утрачивалось при более строгом удержании МНО в терапевтическом диапазоне. Наряду с этим вне зависимости от успешности удержания терапевтического МНО обе дозы дабигатрана обеспечивали меньшую частоту внутричерепных кровотечений.

Представленные данные иногда используются как аргумент в поддержку точки зрения о нецелесообразности переходить на дабигатран в случаях, когда доза антагонистов витамина К хорошо подобрана и обеспечивает стабильное поддержание желаемого уровня антикоагуляции. С другой стороны, в пользу использования дабигатрана у этого контингента больных говорит меньшая частота внутричерепных кровотечений на каждой из изученных доз дабигатрана, а также крупных кровотечений при использовании дозы 110 мг 2 раза/сут. Вместе с тем, очевидна и ограниченность представленных фактов, ко-



торые были получены при анализе подгрупп и учитывают усредненные значения показателя качества лечения варфарином, при расчете которого исключались периоды подбора дозы и перерывов в использовании препарата.

### Анализ фармакоэкономики

Согласно фармакоэкономической модели, построенной на основании данных исследования RELY для гипотетической когорты 70-летних больных, соотношение стоимости и эффективности зависело от исходного риска инсульта (по шкале CHADS<sub>2</sub>), опасности крупных кровотечений (по шкале HEMORR<sub>2</sub>HAGES) и общего времени нахождения МНО в границах терапевтического диапазона [22]. При условии стоимости дабигатрана 9 долларов США в день и порога соотношения стоимости и эффективности в 50 000 долларов США на год жизни с поправкой на ее качество (QALY) у больных с отсутствием факторов риска по шкале CHADS<sub>2</sub> экономически оправданным оказалось применение ацетилсалициловой кислоты. При сумме баллов по шкале CHADS<sub>2</sub> 1-2 с экономической точки зрения был предпочтителен варфарин, за исключением больных с высоким риском кровотечений или случаев неудовлетворительного поддержания целевого МНО (терапевтические значения в среднем менее 57,1% времени). При сумме баллов по шкале CHADS<sub>2</sub> 3 с экономической точки зрения был предпочтителен дабигатран в дозе 150 мг 2 раза/сут., за исключением случаев отличного поддержания целевого МНО (терапевтические значения в среднем более 72,6% времени). При этом применение дабигатрана в дозе 110 мг 2 раза/сут. с точки зрения соотношения стоимости и эффективности оказалось неоправданным при любом реалистичном риске инсульта и кровотечений.

По данным другого анализа, у больных 65 лет с неклапанной ФП и наличием факторов риска инсульта (CHADS<sub>2</sub> 1 или эквивалентный риск) также установлено, что в США дабигатран способен превзойти варфарин по соотношению эф-

фективности и стоимости [23]. При этом на результаты анализа влияла цена препарата и соотношение цен более низкой и высокой доз дабигатрана. В целом, экономическое преимущество от применения дабигатрана в дозе 150 мг 2 раза/сут. росло по мере увеличения риска инсульта и внутричерепного кровотечения. При принятии порога соотношения стоимости и эффективности в 50 000 долларов США год жизни с поправкой на ее качество (QALY) доза дабигатрана 110 мг 2 раза/сут. имела преимущество у больных с низким риском ишемического инсульта и высоким риском внутричерепного кровотечения.

Вместе с тем, надо учитывать, что результаты фармакоэкономического анализа тесно «привязаны» к приоритетам и стоимостям конкретной системы здравоохранения.

### Советы по выбору дозы: позиция сегодняшнего дня

Европейское кардиологическое общество. Согласно обновленным рекомендациям Европейского кардиологического общества по ведению больных с ФП (2010) дозу дабигатрана 150 мг 2 раза/сут. предлагается использовать у всех больных, не имеющих высокого риска кровотечений [1]. Предпочсть дабигатран в дозе 110 мг 2 раза/сут. рекомендуется у больных с повышенным риском кровотечения (в частности, как минимум с 3 баллами по шкале HAS-BLED). Кроме того, подобный подход считают оправданным у больных с одним клинически значимым «некрупным» фактором риска (артериальная гипертензия, сахарный диабет, ХСН или ФВ левого желудочка 40%, атеросклеротическое заболевание сосудов, возраст 65–74 года, женский пол).

В основе последней рекомендации лежат представления о том, что у указанных категорий больных риск кардиоэмболических осложнений не слишком высок и для обеспечения наилучшего соотношения пользы и риска при выборе терапии стоит уделить больше внимания соображениям безопасности.

Вместе с тем, следует учитывать, что подход к выбору дозы дабига-

трана с учетом результатов оценки по современным шкалам стратификации риска инсульта и крупных кровотечений основан в основном на здравом смысле и не проверен проспективно в рамках специально спланированных клинических испытаний.

Канадское сердечно-сосудистое общество. Эксперты Канадского сердечно-сосудистого общества (Рекомендации 2010 г. по фибрилляции предсердий) при наличии показаний к использованию антикоагулянтов предлагают у большинства больных предпочсть дабигатран варфарину (с возможным исключением для лиц с высокой вероятностью возникновения диспепсии, желудочно-кишечного кровотечения или с высоким риском коронарных осложнений) [24].

При этом указано, что доза дабигатрана 150 мг 2 раза/сут. в целом предпочтительнее дозы 110 мг 2 раза/сут. за исключением больных с низкой массой тела, сниженной функцией почек или повышенным риском крупных кровотечений.

Американская Администрация по пищевым продуктам и лекарствам (FDA). Особую позицию занимает Американская Администрация по пищевым продуктам и лекарствам (FDA) [25]. Перед принятием решения эта организация предприняла дополнительный (ретроспективный) анализ результатов исследования RELY у трех категорий больных с наиболее высокой опасностью возникновения кровотечений: в возрасте 75 лет, с умеренной почечной недостаточностью (клиренс креатинина 30–50 мл/мин), а также в случаях, когда геморрагические осложнения возникли в ходе исследования на фоне применения пероральных антикоагулянтов.

Результаты сопоставления дабигатрана и варфарина у 7 238 больных в возрасте 75 лет представлены выше. Несмотря на более высокую частоту крупных внечерепных кровотечений у больных 75 лет при применении дабигатрана в дозе 150 мг 2 раза/сут., по совокупному показателю, учитывающему эффективность и безопасность проводимого лечения (сумма случаев

Таблица 2. Основные результаты исследования RELY у больных разного возраста [по 20]

Исход и возраст больных	Варфарин с целевым МНО 2-3	Дабигатран 110 мг 2 раза/сут	Дабигатран 150 мг 2 раза/сут	P (в сравнении с варфарином)
Инсульт/артериальные ТЭ, %				
<75 лет	1,43	1,32	0,90	<0,05†
≥75 лет	2,14	2,89	1,43	<0,05†
Крупные кровотечения, %				
<75 лет	3,04	1,89	2,12	<0,001*†
≥75 лет	4,37	4,43	5,10	
— внутричерепные				
<75 лет	0,61	0,14	0,26	<0,05*†
≥75 лет	1,00	0,37	0,41	<0,05*†
— внечерепные				
<75 лет	2,44	1,76	1,91	<0,05*†
≥75 лет	3,44	4,10	4,68	<0,05†

Указана частота событий в год; ТЭ — тромбоэмболия; \* – различия группы дабигатрана 110 мг 2 раза в сутки по сравнению с группой варфарина; † – различия группы дабигатрана 150 мг 2 раза в сутки по сравнению с группой варфарина

инсульта, артериальных тромбоэмболий и крупных кровотечений), различий между двумя дозами дабигатрана не было.

У 3 343 больных с клиренсом креатинина 30–50 мл/мин частота инсультов на более высокой дозе дабигатрана была почти в 2 раза ниже, чем при применении более низкой дозы (1,3 и 2,4 на 100 человеко-лет, соответственно), при том что существенных различий по частоте крупных кровотечений не отмечено.

При возникновении крупного кровотечения в ходе исследования 57% больных в дальнейшем либо возобновили прием изучаемых антикоагулянтов, либо вовсе его не прерывали. Частота повторного крупного кровотечения в этих случаях составляла 16, 14 и 12% у получавших дабигатран в дозах 110 мг 2 раза/сут., 150 мг 2 раза/сут. и варфарин, соответственно. В итоге был сделан вывод, что не удалось найти подгруппы больных, у которых снижение дозы дабигатрана до 110 мг 2 раза/сут. способствовало бы обеспечению более благоприятного соотношения эффективности и безопасности лечения (а использование дозы 150 мг 2 раза/сут. имело бы неблагоприятные последствия). Поэтому с учетом меньшей эффективности применение более низкой дозы дабигатрана в целом представляется неоправданным.

Кроме того, эксперты FDA под-

черкивают, что из-за традиционной обеспокоенности врачей и больных возможностью спровоцировать кровотечение существует реальная опасность массового применения дозы 110 мг 2 раза/сут. даже ценой более высокого риска возникновения кардиоэмболических осложнений. Однако последствия несмертельных и внечерепных кровотечений, как правило, обратимы и не столь тяжелы, как при кардиоэмболическом инсульте или других эмболиях в сосуды большого круга кровообращения. Соответственно, в результате была одобрена только доза 150 мг 2 раза/сут. Наряду с этим, для больных с клиренсом креатинина 15–30 мл/мин FDA разрешила использовать дабигатран в дозе 75 мг 2 раза/сут. Однако эффективность и безопасность данной дозы у больных с ФП не изучалась, а основанием для подобной рекомендации послужило моделирование фармакокинетики дабигатрана. В других странах клиренс креатинина менее 30 мл/мин считается противопоказанием для применения препарата.

Указанные представления были закреплены в дополнении к рекомендациям Американских Коллегии кардиологов и Ассоциации сердца, появившемся в 2011 г., где речь идет только о дозе дабигатрана 150 мг 2 раза/сут. (и дозе 75 мг 2 раза/сут. при выраженной почечной недостаточности) [26].

Европейское медицинское агентство (ЕМЕА). В августе 2011 года ЕМЕА одобрило для широкого применения 2 дозы дабигатрана – 110 и 150 мг 2 раза/сут. [27; 28].

### Безопасность использования дабигатрана в широкой врачебной практике

После начала активного применения дабигатрана для профилактики инсульта и кардиоэмболических осложнений при неклапанной ФП стали накапливаться сообщения от врачей о серьезных кровотечениях, связанных с приемом этого лекарственного средства, приведших к смерти. К 6 ноября 2011 года их накопилось 256, включая 21 случай в Евросоюзе [29; 30].

Комментируя сложившуюся ситуацию, ЕМЕА выпустило пресс-релиз, в котором отмечается, что кровотечения неизбежно возникают при использовании антикоагулянтов, а обеспокоенность безопасностью нового препарата – известный фактор появления сообщений о более частом, чем обычно, возникновении осложнений [29]. Кроме того, было подсчитано, что за время поступления сообщений дабигатран получали примерно 410 000 больных и, соответственно, ожидаемая частота смертельных кровотечений составляет 63 на 100 000 человеко-лет. Это заметно ниже,



чем прогнозируется по результатам исследования RELY (0,23% в год или 230 событий на 100 000 человеко-лет при применении дабигатрана в дозе 150 мг 2 раза/сут. и 0,33% в год 330 событий на 100 000 человеко-лет при использовании варфарина) [28]. По сообщениям из Японии, часть смертельных кровотечений произошла у пожилых больных с тяжелым нарушением функции почек.

В итоге ЕМЕА дополнило официальную информацию о препарате указанием на необходимость определить функцию почек (клиренс креатинина) у всех больных до начала лечения дабигатраном и повторно оценивать этот показатель не реже одного раза в год у лиц старше 75 лет, а также в клинических ситуациях, когда можно подозревать ухудшение почечной функции (например, гиповолемия, прием некоторых лекарственных средств). По согласованию с ЕМЕА производитель распространил информационное сообщение, в котором подчеркивается, что противопоказанием для использования дабигатрана являются значения клиренса креатинина  $<30$  мл/мин, а факторами риска возникновения кровотечений – пожилой возраст, умеренное нарушение функции почек (клиренс креатинина 30–50 мл/мин), низкая масса тела (особенно менее 50 кг), одновременный прием ацетилсалициловой кислоты, клопидогрела или нестероидных противовоспалительных препаратов, а также наличие эзофагита/гастрита/желудочно-пищеводного рефлюкса, требующих лечения. Кроме того, у больных с повышенным риском кровотечения указано на необходимость тщательного поиска признаков кровотечения и анемии во время лечения и на оправданность применения более низкой дозы препарата (110 мг 2 раза/сут.).

Похожие изменения внесла в аннотацию к препарату и FDA – во всех случаях до начала лечения дабигатраном предписано оценить функцию почек, а затем повторять эту оценку ежегодно у больных старше 75 лет, а также с клиренсом креатинина ниже 50 мл/мин [31]. Кро-

ме того, при умеренном снижении функции почек (клиренс креатинина 30–50 мл/мин) и применении ингибитора Р-гликопротеина дронедарона или системном использовании кетоконазола предложено рассмотреть целесообразность снижения дозы дабигатрана до 75 мг 2 раза/сут. Указано также на необходимость исключить указанное сочетание лекарственных средств у больных с клиренсом креатинина 15–30 мл/мин.

### Общие соображения

Таким образом, предлагаемые подходы к применению дабигатрана во многом отражают особенности интерпретации результатов исследования RELY, а также суждения групп экспертов различных медицинских сообществ об относительной роли кардиоэмболических и геморрагических осложнений. В целом, предпочтение отдают более высокой дозе дабигатрана, которая позволяет лучше, чем использование антагонистов витамина К, защитить больного от кардиоэмболических осложнений (по крайней мере в случаях, когда МНО недостаточно часто находится в границах терапевтического диапазона) и сохраняет преимущества в безопасности (прежде всего, дает возможность уменьшить частоту внутричерепных кровотечений, включая геморрагический инсульт). Если врач готов пожертвовать дополнительной эффективностью в пользу безопасности, речь идет о более низкой дозе дабигатрана, которая по эффективности представляется сопоставимой с антагонистами витамина К. Кроме того, следует учитывать, что в рекомендациях обычно обсуждается универсальный способ действия для типичных, наиболее изученных и широко распространенных клинических ситуаций. Однако в реальной жизни приходится сталкиваться с большим разнообразием обстоятельств, способных оказать влияние на выбор подхода к ведению больного. Поэтому наряду с учетом позиций, изложенных в современных клинических рекомендациях, для выбора наилучшего подхода

у конкретного больного к моменту принятия решения желательно иметь сложившееся представление об эффектах, которые ожидаются при использовании каждой из одобренных доз дабигатрана. Очевидно, на практике выбор дозы будет во многом зависеть от суждения врача об опасности кардиоэмболических осложнений, с одной стороны, и серьезных (крупных, клинически значимых) кровотечений – с другой. Так, если риск кардиоэмболических осложнений высокий, есть основания думать о более эффективной дозе дабигатрана и с большей терпимостью относиться к возможности спровоцировать кровотечение. С другой стороны, невысокий риск кардиоэмболических осложнений в сочетании с существенной опасностью возникновения серьезного кровотечения – аргумент в пользу выбора пониженной дозы этого лекарственного средства.

### Заключение

В настоящее время очевидно, что у больных с неклапанной фибрилляцией предсердий, не имеющих специфических противопоказаний, для профилактики кардиоэмболических осложнений наряду с традиционным использованием антагонистов витамина К могут применяться другие пероральные антикоагулянты, в частности дабигатрана этексилат. Помимо несомненного удобства использования на практике (двукратный прием фиксированных доз без необходимости в специальном коагулологическом контроле), это лекарственное средство имеет ряд преимуществ перед антагонистами витамина К как по эффективности, так и по безопасности. Кроме того, возможность выбора дозировки дабигатрана обеспечивает определенную гибкость, позволяющую индивидуализировать лечение с учетом соотношения ожидаемой пользы и возможного риска у каждого конкретного больного.

*Список литературы  
находится в редакции*



## Качественная медицина при болезнях суставов – это своевременное использование высоких технологий в ревматологии, ортопедии и реабилитации. А это мы достигнем только при тесном взаимодействии ревматологов с ортопедами и реабилитологами



**Тогизбаев Г.А.**

Институт болезней суставов, г. Алматы

**Остеоартроз или остеоартрит – дегенеративно-дистрофическое заболевание, возникающее в основном благодаря различным метаболическим нарушениям, или последствиям после травм. Вследствие этого уменьшается выработка собственной синовиальной смазки клетками и происходит механическое трение хрящевых тканей костей. На ранних стадиях заболевания врач-ревматолог должен проводить базисную болезнь-модифицирующую терапию. Уже на второй стадии в лечении данных больных следует подключать врача-ортопеда. Этот принцип основан на мировой практике. У нас в республике, к сожалению, больные с данным заболеванием на начальных стадиях болезни не обращаются к медицинским работникам. И это я считаю безответственным отношением к своему здоровью.**

Пока мы медицинские работники не доведем до общества серьезность ревматических болезней, данная ситуация останется неизменной. В связи с этим совместно с Общественным объединением врачей-ревматологов, Института болезней суставов и Центром формирования здорового образа жизни мы планируем ряд проектов по информированию населения. К примеру, 12 октября во всем мире отмечается World Arthritis Day 2012 – всемирный день артрита. По всему миру будут проходить акции по информированию населения по такому недугу как артриты. Эти акции будут проводиться с целью ранних выявлений заболеваний суставов и своевременному предупреждению различных осложнений. И мы впервые планируем подобные мероприятия в масштабах всей республики. Совместно с ЦФЗОЖ хотим заплани-

ровать различные передачи на тему проблем болезней суставов в СМИ, а также через другие ресурсы регулярно проводить информирование среди населения о столь актуальных социальных проблемах нашего общества. В данных акциях должны участвовать все специалисты занимающиеся данной проблемой такие как ревматологи, ортопеды, реабилитологи, врачи восточной медицины и другие и тогда конечно же мы получим реальные результаты в оказании качественной помощи больным с проблемами суставов. 19 октября в г. Кызылорде мы планируем провести республиканскую научно-практическую конференцию «Организация медицинской помощи больным с поражением костно-мышечной системы. Инновационные технологии диагностики и лечения в ортопедии и ревматологии». На данной конфе-

ренции впервые травматологи-ортопеды и ревматологи будут активно поднимать актуальные вопросы в оказании качественной медицинской помощи. Будут решаться вопросы по своевременному направлению на артроскопию больных остеoarтрозом, больным с осложненными формами остеoarтроза проведения эндопротезирования суставов. В последнее время активно решается вопрос о необходимости хирургического вмешательства в эндопротезировании мелких суставов больных деформациями кистей рук с ревматоидным артритом, с дальнейшим наблюдением у ревматологов с применением базисной терапии. Совместно с институтом усовершенствования врачей и Институтом болезней суставов в регионах Казахстана пройдут мастер-классы по актуальным вопросам ревматологии.





**БУЫН АУРУЛАРЫНЫҢ ИНСТИТУТЫ**  
**ИНСТИТУТ БОЛЕЗНЕЙ СУСТАВОВ**  
**INSTITUTE OF JOINT DISEASES**

г.Алматы, пр.Гарина 206б,  
тел.: +7(727)246 53 58, 246 53 59, 246 51 61  
Онлайн регистрация:  
rheumatolog-reception@mail.ru  
www.rheumatolog.kz

#### ЧТО ТАКОЕ ОСТЕОАРТРОЗ?

Остеоартроз - это хроническое невоспалительное заболевание суставов (суставных хрящей) и окружающих их тканей. Из всех заболеваний суставов это наиболее распространенное, по статистике от остеоартроза страдает от 10 до 16% населения Земного шара. Главные претенденты на болезнь - женщины в возрасте 45-55 лет.

#### ПРИЧИНЫ ОСТЕОАРТРОЗА

По мнению специалистов, причинами разрушения суставных хрящей могут стать: нарушение обмена веществ и гормонального фона, ухудшение кровоснабжения сустава, наследственная предрасположенность к заболеваниям хрящевой ткани, пожилой возраст, травмы, такие болезни, как ревматоидный артрит и псориаз. Однако самая распространенная причина артроза - несоответствие между нагрузкой на суставы и способностью хрящей сопротивляться ей. Виновниками такого состояния могут стать: избыточный вес, "стоячая" работа, нарушение осанки, занятия спортом (прыжки, бег или поднятие тяжестей).

#### ЧТО ПРОИСХОДИТ ПРИ ОСТЕОАРТРОЗЕ?

При остеоартрозе происходит быстрое "постарение" суставного хряща. Он теряет свою эластичность, суставные поверхности становятся шероховатыми, на них появляются трещины. В некоторых местах хрящ может стираться настолько, что обнажается кость. Это приводит к снижению упругости хряща и, соответственно, к нарушению работы суставов.

Позднее к артрозу присоединяется воспаление, в ответ на которое происходит разрастание костной ткани. Суставы начинают болеть и деформироваться...

При остеоартрозе чаще всего поражаются тазобедренные и коленные суставы. Однако не застрахованы от заболевания и суставы шейного и поясничного отдела позвоночника, суставы фаланг пальцев на руках.

#### КУРС НА ВЫЗДОРОВЛЕНИЕ

Рекомендации Европейской антиревматической лиги (EULAR). Включают оптимальное лечение больных с остеоартрозом, которые требуют комбинации нефармакологических и фармакологических методов терапии. Рекомендации касаются использования нефармакологических методов: образование и самоуправление, регулярный телефонный контакт, физиотерапия, аэробика, укрепление мышц и водные упражнения, снижение веса, средства для ходьбы, коленные ортезы, обувь и стельки, тепловые методы, электрическое возбуждение нерва и иглотерапия. Рекомендации касающихся фармакологических методов, включая нестероидные противовоспалительные препараты, актуально внутрисуставные инъекции - кортикостероидов (при синовите) и гиалуронатов, нартия, глюкозамина и/или хондроитин сульфата. Дилацерин - ингибитор интерлейкина-1, блокирующий активность воспаления с целью восстановления суставного хряща. Использование опиоидных анальгетиков для лечения острой боли.

#### ВНИМАНИЕ!

Крайне ошибочными являются нередко встречающиеся советы усиленно разрабатывать сустав, «разгонять соли, превозмогая боли» — это часто провоцирует болевой спазм параартикулярных мышц с нарушением трофики, вызывает обострение синовита и в конечном итоге усугубляет течение остеоартроза.

#### МОЖНО ЛИ ИЗБЕЖАТЬ РАЗВИТИЯ ОСТЕОАРТРОЗА?

#### КАКИЕ ПРОФИЛАКТИЧЕСКИЕ МЕРОПРИЯТИЯ ПОМОГУТ ПРЕДОТВРАТИТЬ БОЛИ В СУСТАВАХ?

Профилактика — это все, что может предотвратить перегрузку и повреждение сустава. Важную роль в профилактике остеоартроза играет выявление и своевременная ортопедическая коррекция врожденных аномалий: вывиха бедра, плоскостопия и др. Если есть предрасположенность к остеоартрозу, в профессиональной деятельности необходимо исключить длительные статические нагрузки и стереотипные механические перегрузки суставов.

Ну и, конечно — нормализация избыточной массы тела.

**Институт Болезней Суставов** - это новый медицинский центр, обладающий передовыми медицинскими технологиями, современными американскими оборудованностями, грамотным персоналом и доступными ценами. Лечение проводится согласно рекомендациям Европейской антиревматической лиги (EULAR), Американским колледжом ревматологов (ACR), Лигей Евразийских ревматологов (LEAR).

Институт проводит полный спектр физиотерапевтических услуг, терапию генно-инженерными, биологическими препаратами, внутрисуставные инъекции искусственных синовиальных жидкостей, полную реабилитацию суставов, реабилитацию спортсменов после травм, мануальную терапию, массаж.

## ЗДОРОВЬЕ ВАШИХ СУСТАВОВ - ЭТО НАША РАБОТА



Прием специалистов: Понедельник-пятница с 09:00 до 18:00, суббота с 09:00 до 13:00, воскресенье выходной



# Диагностика системных аутоиммунных заболеваний



**Тогизбаев Г.А.**

Институт болезней суставов, г. Алматы

**Распознавание аутоантител играет решающую роль в серологической диагностике системных аутоиммунных ревматических заболеваний. Клиническое значение системных аутоиммунных ревматических заболеваний постоянно растет в связи с ростом заболеваемости и наличием новых биологических препаратов, которые позволяют проводить новые терапевтические подходы для их лечения.**

При этом новые методы лечения требуют эффективной диагностики. Сегодня в современной аутоиммунной лаборатории специально для серологической диагностики аутоиммунных заболеваний существует постоянно растущий спектр исследований на аутоантитела, которые могут быть использованы для дифференциальной диагностики. Характерные для заболеваний аутоантитела используются не только для диагностики, но и для прогнозирования системных аутоиммунных ревматических заболеваний. Задолго до появления первых клинических симптомов аутоантитела могут просигнализировать о дальнейшем развитии аутоиммунного заболевания. В частности, в диагностике ранних стадий системных аутоиммунных ревматических заболеваний, которые во многих случаях клинически моно- или малосимптомны,

такие исследования могут существенно помочь при постановке диагноза.

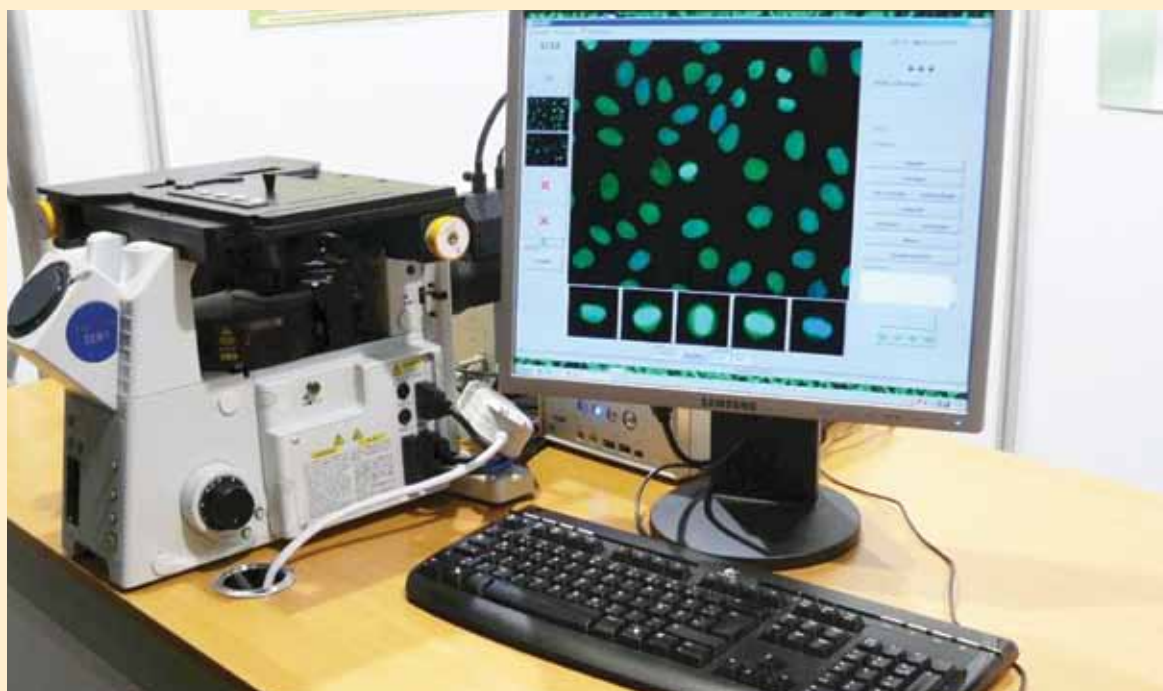
В настоящее время для эффективного определения аутоантител в современной лаборатории проводится двухступенчатая диагностика. Для исключения системных аутоиммунных ревматических заболеваний в качестве первого шага применяются высокочувствительные методы определения антител. Положительные результаты затем проверяются на втором этапе с помощью подтверждающих тестов.

На первом этапе как метод скрининга рекомендуется непрямая иммунофлюоресценция (НИФ). Для определения антинуклеарных антител (АНА), которые также являются критерием классификации для системной красной волчанки (СКВ) и рекомендованы для аутоиммунного гепатита, применяется метод непрямого иммунофлюорес-

ценции на клетках HEp-2. С помощью этих клеток можно определить аутоантитела более 150 аутоантигенных структур, которые обеспечивают непревзойденную чувствительность метода. Таким образом, предоставление отрицательного результата по исследованию АНА практически исключает наличие системных аутоиммунных ревматических заболеваний.

Несмотря на попытки заменить тест НИФ для скрининга аутоантител в качестве первого шага в диагностике аутоиммунных заболеваний, этот метод рекомендован профессиональной ассоциацией и является стандартным методом. Недавно организация «American College of Rheumatology» утвердила НИФ в качестве метода определения АНА как «Золотой стандарт». На сегодняшний день НИФ по-прежнему характеризуется большими затратами ручного труда и недостаточной





стандартизацией, поэтому очень актуальной является автоматизация этого метода. Система АКЛИДЕС является первой автоматизированной системой для определения аутоантител и интерпретации результатов методом НИФ, таких как ANA на HEp-2 клетках, антинейтрофильные цитоплазматические антитела в гранулах нейтрофилов (АНЦА) или антитела к двухцепочечной ДНК в *Crithidia luciliae*. АКЛИДЕС позволяет стандартизировать определения этих антител, и подключаться к интегрированной лабораторной системе (ЛИМС). Также с помощью системы АКЛИДЕС аутоантитела на срезах тканей оцениваются автоматически, что дает более высокую точность оценки и повышает качество дальнейших исследований. Таким образом, АКЛИДЕС является оптимальным решением для скрининга аутоантител методом НИФ. Подтверждающая диагностика в качестве

второго шага лабораторной диагностики аутоиммунных заболеваний включает в себя определение специфичных параметров с помощью молекулярных тест-систем, таких как ИФА, иммунно-дот или мультиплекс-тесты. Система АКЛИДЕС также может быть использована для мультиплексного определения аутоантител. При использовании анализа mikrobead в одной пробе можно одновременно определить аутоантитела к dsDNA, Sm, SmRNP, SS-A, Ro52, SS-B, Jo-1, CenpB и Scl70.

В настоящее время в нашей республике назрела острая необходимость в точной диагностике аутоиммунных ревматических заболеваний. Так как правильная постановка диагноза на ранних стадиях этого тяжелого заболевания реально поможет остановить процесс прогрессирования болезни и улучшить качество жизни больных. Данная технология успешно применяется во многих странах мира,

в частности в Германии. Мы планируем провести в апреле следующего года в Алматы в рамках евразийской школы ревматологов мастер-класс «Инновации в диагностике ревматических болезней» совместно с клиникой «Шарите», Германия и институтом ревматологии, Россия. Для нас очень важно проведение такого мероприятия, поскольку в республике ранняя диагностика именно аутоиммунных воспалительных заболеваний еще на низком уровне.

После внедрения данной высокой технологии мы запланировали провести совместно с клиникой «Шарите», Каролинским институтом Швеции, а также институтом ревматологии России ряд научных проектов по проблемам аутоиммунных воспалительных заболеваний, которые являются социально значимыми не только у нас в республике, но и во всем мире.

# Применение тоцилизумаба (Актемры) при ревматоидном артрите



**Насонов Е.Л.**  
НИИР РАМН, г. Москва

**Ревматоидный артрит (РА) – частое хроническое воспалительное заболевание с преимущественным поражением суставов, распространенность которого в популяции колеблется от 0.5% до 1.0% [1,2]. Согласно официальной статистике в Российской Федерации в 2004 году зарегистрировано около 280 тыс. пациентов, страдающих достоверным РА (260 тыс. взрослых и 20 тыс. подростков), из которых более 26 тыс. пациентов заболели впервые [2]. По нашим данным, полученным в процессе широкомасштабного эпидемиологического исследования, РА страдают более 0,6% населения России [3], что соответствует распространенности этого заболевания в других странах мира (рис. 1). Через 10–15 лет от начала болезни примерно 90% пациентов теряют трудоспособность, треть становятся полными инвалидами [4], а более 25% нуждаются в дорогостоящем консервативном (генно-инженерными биологическими препаратами – ГИБП) или оперативном лечении (эндопротезирование суставов).**

В последние годы в лечении РА достигнуты существенные успехи [5–7]. Применение современных базисных противовоспалительных препаратов (БПВП) (метотрексат – МТ, лефлуномид и др.) на ранних стадиях болезни и особенно ГИБП, блокирующих активность фактора некроза опухоли (ФНО)-α, позволяет добиться существенного снижения активности заболевания, прогрессирования деструкции суставов, и в целом, улучшить прогноз болезни у многих пациентов [2,7]. Однако, в реальной клинической практике 30–60% пациентов с тяжелым РА «рефрактерны» к терапии ингибиторами ФНО-α, менее чем у половины – удается достигнуть полной или частичной ремиссии, а около трети больных через два-три года вынуждены прекратить лечение из-за неэффективности или побочных эффектов, таких как инфекционные осложнения, в первую очередь туберкулез и другие оппортунистические инфекции, а также аутоиммунных синдромов, демиелинизирующих поражений нервной системы и др. [7–9].

Это послужило основанием для разработки новых подходов, связанных с ингибированием других провоспа-

лительных медиаторов, в первую очередь интерлейкина (ИЛ)-6 [10–12].

## **Тоцилизумаб (Tocilizumab, АСТЕМРА, Roche)**

Тоцилизумаб (ТЦЗ) представляет собой гуманизированные моноклональные антитела (IgG1) (рис. 2), которые связываясь с мИЛ-6Р и рИЛ-6Р, ингибируют оба сигнальных пути ИЛ-6 зависимой клеточной активации [13]. ТЦЗ – первый и единственный препарат, обладающий способностью подавлять ИЛ-6 зависимые воспалительные реакции, разрешенный к применению при заболеваниях человека.

При внутривенном введении ТЦЗ в дозе 2 мг/кг, 4 мг/кг и 8 мг/кг каждые 2 недели наблюдается нелинейное снижение концентрации препарата в крови с дозы 8 мг/кг до 2 мг/кг [14]. При введении ТЦЗ в дозе 8 мг/кг он обнаруживается в сыворотке в течение всего периода лечения, что коррелирует с нормализацией концентрации С-реактивного белка (СРБ) и сывороточного амилоидного белка А. Это свидетельствует о том, что концентрацию этих острофазовых белков



можно рассматривать как «суррогатный маркер» ИЛ-6 ингибирующей активности ТЦЗ. Т<sub>1/2</sub> ТЦЗ нарастает при увеличении дозы и составляет 241.8±71.4 часа после 3 инфузий препарата (8 мг/кг). Площадь под кривой увеличивается с увеличением дозы и составляет 3.44±8.22, 4.66±2.18 и 10.66±4.07 мг/ч на мл в диапазоне доз ТЦЗ-2 мг/кг, 4 мг/кг и 8 мг/кг, соответственно.

Фармакокинетические параметры ТЦЗ не зависят от пола и возраста пациентов и не меняются у пациентов с мягкой почечной недостаточностью. Однако данные, касающиеся фармакокинетики ТЦЗ при умеренной/тяжелой почечной и печеночной недостаточности, отсутствуют.

Не отмечено нежелательных лекарственных взаимодействий ТЦЗ и лекарственных препаратов, использующихся для лечения РА (МТ в дозе 10-25 мг/нед, НПВП и глюкокортикоиды).

Поскольку ИЛ-6 зависимое воспаление подавляет активность печеночного цитохрома Р450 (СYP450), на фоне лечения ТЦЗ рекомендуется более тщательный мониторинг лекарственных препаратов (аторвастатин, блокаторы кальциевых каналов, циклоспорин и др.), метаболизирующихся с участием этого фермента.

### Эффективность

В предрегистрационные исследования ТЦЗ, которые полностью соответствовали современным рекомендациям по проведению испытаний новых противоревматических препаратов [14], вошли около 5000 пациентов с РА [15], что существенно больше, чем число пациентов, включенных в исследование других ГИБП (рис. 3). В них изучалась эффективность монотерапии ТЦЗ, комбинированной терапии ТЦЗ и МТ, ТЦЗ и БПВП, в том числе при неэффективности этих препаратов и ингибиторов ФНО (рис. 4, 5). Результаты основных испытаний ТЦЗ при РА суммированы в таблице.

Первое исследование N.K. Choy и соавт. [16], в которое вошли пациенты, страдающие тяжелым, резистентным к БПВП РА, было посвящено оценке эффективной дозы ТЦЗ. Через 2 нед у 55% пациентов, получивших одну инфузию ТЦЗ (5 мг/кг) отмечено клиническое улучшение (ACR20), сохраняющееся в течение 8 нед, в то время как в группе контроля эффект отсутствовал. Снижение активности РА (DAS28), а также СОЭ и СРБ, было достоверно более выражено у пациентов, получивших ТЦЗ в дозе 5 мг/кг и 10 мг/кг по сравнению с плацебо, и пациентами, получившими ТЦЗ в дозе 0.1 мг/кг и 1 мг/кг.

В исследование фазы II было включено 164 пациента, которые получали монотерапию ТЦЗ (4 и 8 мг/кг) каждые 4 нед в течение 12 нед. [17] Все пациенты страдали рефрактерным РА с длительностью болезни в среднем 8 лет и неэффективностью в среднем 5 БПВП. Уже че-

рез 4 нед на фоне лечения ТЦЗ отмечена существенная положительная динамика всех показателей активности РА, которая достигла максимального уровня через 12 нед лечения.

Эффективность монотерапии ТЦЗ и комбинированной терапии ТЦЗ и МТ в зависимости от дозы ТЦЗ впервые изучена в исследовании CHARISMA [18]. В него вошли пациенты с относительно ранним РА с умеренной/высокой активностью, несмотря на лечение МТ. Пациенты были разделены на 7 групп (рис. 6), которые были сопоставимы по основным демографическим показателям, активности болезни (среднее значение индекса DAS28-6.5). Установлено, что монотерапия ТЦЗ (4 мг/кг и 8 мг/кг) более эффективна, чем монотерапия МТ (DAS28) (рис. 7), а по критериям ACR комбинированная терапия ТЦЗ и МТ более эффективна, чем монотерапия ТЦЗ и МТ (рис. 8). Хотя умеренный клинический эффект (критерии EULAR) отмечен в сравниваемых группах примерно с одинаковой частотой (рис. 9), хороший эффект (ACR70 или ремиссия по DAS28) чаще имел место у пациентов, получавших высокую дозу ТЦЗ (8 мг/кг) в сочетании с МТ (рис. 8, 10).

### Основные клинические исследования

Завершены три широкомасштабных исследования ТЦЗ фазы III (OPTION, TOWARD и LITHE), которые подтвердили очень высокую эффективность этого препарата при РА [19,20,22] и явились основанием для его регистрации в Европе и России. Программа этих исследований была сходной (рис. 11, 12), что позволило объединить полученные результаты (в первую очередь OPTION и TOWARD) при анализе эффективности и безопасности ТЦЗ при РА. В исследования вошли преимущественно женщины (81-85%), среднего возраста (51-53 года), длительно страдающие РА (7.5 до 9.8 лет), с умеренной/высокой активностью заболевания (среднее значение индекса DAS28 – 6.6., несмотря на лечение МТ (OPTION и LITHE) или различными БПВП (TOWARD), включая МТ (в среднем 1,5 БПВП) (рис. 13). В результате проведенных исследований получены следующие основные результаты [28,29]. Терапия ТЦЗ (8 мг/кг) в комбинации с МТ (или БПВП) достоверно эффективнее монотерапии МТ или БПВП как в целом (рис. 14, 15,17), так и в отношении всех компонентов критериев ACR (рис. 16). При этом ТЦЗ в дозе 8 мг/кг был эффективнее, чем 4 мг/кг. Частота ремиссии (DAS28<2.6) в группах больных, получивших ТЦЗ, варьировала от 27.5% до 47%, в то время как в группах плацебо от 0.8% до 8% (p<0.001 во всех случаях) (рис. 15, 18). Эффективность ТЦЗ (ACR20) не зависела от возраста пациентов [30] (рис. 22), длительности заболевания (рис. 19,20,21), серопозитивности по РФ и типа неэффективных БПВП (рис. 23).



Основные клинические исследования тоцилизумаба при ревматоидном артрите

Испытания	Протокол					Результаты
	Тип/Фаза	Фаза	Характеристика пациентов	Терапия	Число больных	
Choy et al. [16]	ДСПКИ Подбор дозы	Ib	Развернутый РА (≈12,8 лет) Неэффективность ≥ 1 БПВП	5 групп пациентов: ТЦЗ в дозе 0.1, 1, 5 и 10 мг/кг, ПЛ	45	<b>Через 2 недели ACR20</b> ТЦЗ (5 мг/кг) - 55,6% ПЛ - 0% <b>Через 8 недель ACR 20</b> ТЦЗ 5 мг/кг - 55,6% ПЛ - 0%
Nishimoto et al. [17]	ДСПКИ	II	Развернутый РА (≈7.6 лет) Неэффективность 4-5 БПВП	3 группы пациентов: ТЦЗ 4 мг/кг, 8 мг/кг и ПЛ каждые 4 нед	164	<b>Через 3 мес ACR 20</b> ТЦЗ 8 мг/кг - 78% ТЦЗ 4 мг/кг - 57% Плацебо - 11% <b>ACR50</b> ТЦЗ 8 мг/кг - 40% ПЛ - 1.9%
Maini et al [18]	ДСПКИ CHARISMA (II)	II	Рефрактерный ранний РА (≈10 мес) Неэффективность нескольких БПВП и ингибиторов ФНО	7 групп пациентов: ТЦЗ 2 мг/кг (п=53) ТЦЗ 4 мг/кг (п=54) ТЦЗ 8 мг/кг (п=52) ТЦЗ 2 мг/кг + МТ (п=52) ТЦЗ 4 мг/кг + МТ (п=49) ТЦЗ 8 мг/кг + МТ (п=50) МТ (п=49)	359	<b>Через 16 нед ACR20:</b> ТЦЗ 2 мг/кг - 31% ТЦЗ 4 мг/кг - 61% ТЦЗ 8 мг/кг - 63% МТ - 41% ТЦЗ 2 мг/кг + МТ - 64% ТЦЗ 4 мг/кг + МТ 63% ТЦЗ 8 мг/кг + МТ - 74% <b>ACR50:</b> ТЦЗ 2 мг/кг + МТ - 32% ТЦЗ 4 мг/кг + МТ - 37% ТЦЗ 8 мг/кг + МТ - 53% МТ- 29% <b>ACR70</b> ТЦЗ 8 мг/кг + МТ - 37% МТ- 16%
Smolen et al. [19]	ДСПКИ OPTION (III)	III	Развернутый РА (≈8 лет) Неэффективность МТ (≈1.6 БПВП)	3 группы пациентов: ТЦЗ 4 мг/кг + МТ (п=213) ТЦЗ 8 мг + МТ (п=205) ПЛ + МТ (п=204)	623	<b>Через 24 нед ACR20</b> ТЦЗ 4 мг/кг + МТ - 47.9% ТЦЗ 8 мг/кг + МТ - 58.5% ПЛ + МТ - 26% <b>ACR50</b> ТЦЗ 8 мг/кг + МТ - 43.9% ПЛ + МТ - 10.8% <b>ACR70</b> ТЦЗ 8 мг/кг + МТ - 22% ПЛ + МТ - 2.0% EULAR (хороший/умеренный эффект) ТЦЗ 8 мг/кг + МТ - 79.5% ТЦЗ 4 мг/кг + МТ - 61.9% ПЛ + МТ - 34.8%
Genovese et al [20]	ДСПКИ TOWARD	III	Развернутый РА (≈10 лет); Неэффективность БПВП (≈1.6 БПВП/ингибиторов ФНО)	2 группы пациентов: ТЦЗ 8 мг/кг + БПВП (п=803) ПЛ+БПВП (п=413)	1216	<b>Через 24 нед ACR20</b> ТЦЗ 8 мг/кг+БПВП - 60.8% ПЛ+БПВП - 24.5% <b>ACR50</b> ТЦЗ 8 мг/кг+БПВП - 37.6% ПЛ+БПВП - 9.0% <b>ACR70</b> ТЦЗ 8 мг/кг+БПВП - 20.5% ПЛ+БПВП - 2.9%



Испыта- ния	Протокол					Результаты
	Тип/Фаза	Фаза	Характеристика пациентов	Терапия	Число боль- ных	
Emery et al [22]	ДСПКИ RADIATE	III	Развернутый РА (=12 лет) Неэффек- тивность ингибиторов ФНО (= 2 БПВП)	3 группы паци- ентов: ТЦЗ 4 мг/кг + МТ (n=161) ТЦЗ 8 мг/кг + МТ (n=170) ПЛ + МТ (n=158)	499	<b>Через 24 недели ACR20</b> ТЦЗ 4 мг/кг + МБ - 30.4% ТЦЗ 8 мг/кг + МТ - 50.0% ПЛ + МТ - 10.1% <b>ACR50</b> ТЦЗ 4 мг/кг + МТ - 16.8% ТЦЗ 8 мг/кг + МТ - 28.8% ПЛ + МТ - 3.8% <b>ACR70</b> ТЦЗ 4 мг/кг + МТ - 5.0% ТЦЗ 8 мг/кг + МТ - 12.4% ПЛ + МТ - 1/3% EULAR (ремиссия, DAS28<2.6) ТЦЗ 4 мг/кг + МТ - 7.6% ТЦЗ 8 мг/кг + МТ - 30.1% ПЛ + МТ - 1.6%
Nishimoto et al [23]	ДСПКИ SATORI	III	Развернутый РА (= 9 лет) Неэффектив- ность МТ (=3.5 БПВП)	2 группы пациентов: ТЦЗ 8 мг/кг + МТ (n=61) ПЛ + МТ (n=64)	125	<b>Через 24 недели: ACR20</b> ТЦЗ 8 мг/кг + МТ - 80.3% ПЛ + МТ - 25.0% <b>ACR50.</b> ТЦЗ 8 мг/кг + МТ 49.2% ПЛ + МТ - 10/9% <b>ACR70</b> ТЦЗ 8 мг/кг + МТ -29.5% ПЛ + МТ - 6.3% EULAR (ремиссия, DAS28<2.6) ТЦЗ 8 мг/кг + МТ - 43.1% ПЛ + МТ - 1/6%
Jones et al. [24]	ДСПКИ AMBITION	III	Развернутый РА (= 6 лет) Отсутствие эффективно- сти МТ или ингибиторов ФНО (=1.2 БПВП)	2 группы паци- ентов: ТЦЗ 8 мг/кг (n=286) МТ (n=284)		<b>Через 24 недели: ACR20</b> ТЦЗ 8 мг/кг - 70% МТ - 53% <b>ACR50:</b> ТЦЗ 8 мг/кг - 44% МТ - 34% <b>ACR70:</b> ТЦЗ 8 мг/кг - 28% МТ- 15% EULAR (ремиссия, DAS28<2.6) ТЦЗ 8 мг/кг - 34% МТ- 12%
Kremer et al. [25]	ДСПКИ LITHE	III	Развернутый РА Неэф- фективность БПВП, вклю- чая МТ	3 группы паци- ентов: ТЦЗ 4 мг/кг + МТ (n=399) ТЦЗ 8 мг/кг + МТ (n=398) МТ (n=393)		<b>Через 52 недели: ACR20:</b> ТЦЗ 4 мг/кг + МТ - 47% ТЦЗ 8 мг/кг + МТ - 56% МТ- 25% <b>ACR50:</b> ТЦЗ 4 мг/кг + МТ - 29% ТЦЗ 8 мг/кг + МТ - 36% МТ- 10% <b>ACR70:</b> ТЦЗ 4 мг/кг + МТ - 16% ТЦЗ 8 мг/кг + МТ - 20% МТ - 4% EULAR (ремиссия, DAS28<2.6) ТЦЗ 4 мг/кг + МТ - 30% ТЦЗ 8 мг/кг + МТ - 47% МТ - 8%

Примечание. ДСПКИ - двойное слепое плацебо-контролируемое клиническое исследование, ПЛ - плацебо, ТЦЗ - тоцилизумаб, МТ - метотрексат

Отмечено существенное нарастание эффективности терапии ТЦЗ по мере увеличения длительности лечения (через 24 и 52 нед, соответственно) (рис. 18).

При анализе полученных результатов обращает на себя внимание определенное несоответствие между эффективностью ТЦЗ, оцениваемой с использованием критериев EULAR и ACR. При этом установлено, что более высокая частота ремиссии по критерию EULAR (DAS28<2.6), чем по ACR70 в большей степени связана с динамикой субъективных компонентов критериев ACR (состояние пациентов по мнению врача и больного), чем такими объективными компонентами, как число припухших и болезненных суставов [41].

### Эффективность ТЦЗ при резистентности к ингибиторам ФНО-α

Важный аспект изучения новых ГИБП при РА связан с оценкой их эффективности у пациентов, резистентных к лечению ингибиторами ФНО-α, которая, как уже отмечалось, имеет место примерно у половины пациентов (рис. 24). При этом замена одного ингибитора ФНО-α на другой во многих случаях не позволяет преодолеть резистентность к первому и, особенно, второму ингибитору ФНО-α [31]. Эффективность ТЦЗ у пациентов РА с неадекватным ответом по крайней мере на 1 ингибитор ФНО-α изучена в исследовании RADIATE [22] (рис. 25). Перед назначением ТЦЗ проводился период «отмывки» (этанерцепт >2 нед, инфликсимаб и адалимумаб >8 нед). При отсутствии эффекта в группе плацебо через 16 нед допускалось назначение ТЦЗ в дозе 8 мг/кг. Все три ингибитора ФНО-α ранее применялись примерно с одинаковой частотой (рис. 26, 27). Установлено, что терапия ТЦЗ в комбинации с МТ достоверно эффективней, чем монотерапия МТ (рис. 28, 29), причем частота развития ремиссии была существенно выше на фоне лечения ТЦЗ, чем в контроле (рис. 30). Установлена тенденция к нарастанию эффективности дозы ТЦЗ 8 мг/кг по сравнению с 4 мг/кг, хотя эти различия были статистически недостоверны. Особенно важное значение имеет тот факт, что эффективность терапии ТЦЗ не зависела от типа использованного ранее неэффективного ингибитора ФНО-α [36] (рис. 31, 32).

### Монотерапия ТЦЗ

В настоящее время «золотым» стандартом фармакотерапии РА является МТ, эффективность и безопасность которого соответствует современным критериям «медицины, основанной на доказательствах» [37]. Кроме того, МТ является основным препаратом при проведении комбинированной терапии РА с использованием ГИБП. Общеизвестно, что терапия МТ в оптимальной дозе, начиная с самого раннего периода болезни, позволяет улучшить непосредственный (подавление боли и воспаления суставов) и отдаленный (снижение риска инвалидности) прогноз у многих пациентов, хотя эффективность лечения варьирует

в очень широких пределах. Однако, примерно у половины больных, страдающих РА, МТ недостаточно эффективно контролируют клинические проявления (рис. 33) и прогрессирование деструктивного процесса в суставах, может вызывать побочные реакции, ограничивающие возможность применения этого препарата в дозах, необходимых для достижения стойкого клинического эффекта. Тем не менее, данные многочисленных клинических испытаний не позволили продемонстрировать существенных преимуществ монотерапии ГИБП (адалимумаб, этанерцепт и др.) перед монотерапией МТ, хотя комбинированная терапия этими препаратами достоверно эффективней монотерапии МТ [32-35].

В связи с этим особый интерес представляют предварительные данные о более высокой эффективности монотерапии ТЦЗ по сравнению с БПВП и МТ, которая впервые была продемонстрирована в исследованиях SAMURAI [21] (рис. 34, 35) и SATORI [23,38] (рис. 36-38). Наиболее доказательные результаты получены в процессе широкомасштабного исследования AMBITION [24] (рис. 39), в котором оценивалась эффективность монотерапии ТЦЗ (8 мг/кг) по сравнению с монотерапией МТ, который назначался с учетом современных рекомендаций (быстрая эскалация дозы от 7.5 мг/нед до 20 мг/нед). В исследование вошло 673 пациента с РА (умеренная/высокая активность), не получавших МТ в течение не менее 6 мес до рандомизации и при отсутствии данных о прерывании лечения МТ из-за неэффективности или токсичности в анамнезе (рис. 40), 67% пациентов до включения в исследование не получали МТ. Установлено, что монотерапия ТЦЗ существенно эффективнее монотерапии МТ по критериям ACR (рис. 41, 42) и динамике индекса DAD28 (рис. 43, 44). При этом различия в эффективности в сравниваемых группах больных были достоверны уже через 2 недели от начала терапии (рис. 43). Частота развития ремиссии на фоне терапии ТЦЗ была достоверно выше, чем МТ (рис. 45). Более высокая эффективность ТЦЗ по сравнению с МТ наблюдалась как у больных с ранним, так и развернутым РА [39] (рис. 46, 47) и не зависела от характера предшествующей терапии МТ и БПВП [40] (рис. 48, 49).

### Другие исследования

Важной особенностью ТЦЗ, в определенной степени отличающего его от других БПВП и ГИБП, является очень быстрое развитие эффекта, уже через 2-4 нед после первой инфузии препарата [42,43] (рис. 50, 51). Это может иметь существенное значение для приверженности пациента к терапии.

Принципиальное значение имеют данные о длительном сохранении эффективности терапии. Впервые это было продемонстрировано в открытом исследовании STREAM [26], в которое вошли 144 (87%) из 164 пациента, включенных в двойное слепое плацебо-контролируемое клиническое исследование (ДСПКИ) II фазы [17].





94 (66%) пациента получали монотерапию ТЦЗ (8 мг/кг каждые 4 нед) в течение 5 лет (средняя длительность лечения – 66,7 мес). Установлено, что на фоне длительной монотерапии ТЦЗ не наблюдается снижения эффективности лечения, а у половины пациентов через 5 лет монотерапии наблюдается развитие ремиссии (рис. 52).

Длительное сохранение (и даже тенденция к нарастанию) эффективности терапии ТЦЗ подтверждается материалами промежуточного анализа результатов открытой фазы клинических испытаний этого препарата (GROWTH95, GROWTH96), в которое вошли 2535 пациентов (из 2733), завершивших основные рандомизированные клинические исследования [44] (рис. 53). Обращает на себя внимание тот факт, что более чем у половины пациентов отмечено развитие ремиссии.

### Побочные эффекты

В целом лечение ТЦЗ в виде монотерапии или в комбинации с МТ и другими БПВП хорошо переносится и развитие побочных эффектов (ПЭ) относительно редко является основанием для прерывания лечения [11] (рис. 54). Не отмечено нарастание частоты ПЭ и тяжелых ПЭ по мере увеличения длительности лечения (рис. 55, 56). Наиболее частым побочным эффектом терапии ТЦЗ (>5%) являются респираторные инфекции, обычно умеренные. Описано развитие тяжелых инфекционных осложнений, требующих антибактериальной терапии (или госпитализации), включая пневмонию, целлюлит, гастроэнтерит, герпес, остеомиелит и др. В большинстве исследований отмечено зависимое от дозы умеренное нарастание частоты инфекционных осложнений. Случаев развития туберкулезной инфекции не отмечено. Факторы риска развития тяжелых инфекционных осложнений суммированы на рис. 57.

Лечение ТЦЗ ассоциируется с увеличением концентрации печеночных ферментов (АСТ и АЛТ), особенно на фоне комбинированной терапии ТЦЗ и МТ, и очень редко – билирубина. При этом связи между увеличением концентрации трансаминаз и билирубина (а также щелочной фосфатазы) не отмечено. Примечательно, что в подавляющем большинстве случаев наблюдается спонтанная нормализация уровня трансаминаз на фоне продолжения или временного прерывания лечения ТЦЗ. Например, в исследовании TOWARD только у 1% пациентов увеличение концентрации трансаминаз более чем в 3 раза превышало норму и только у 1 пациента (который получал ТЦЗ в комбинации с БПВП) это послужило основанием для прерывания лечения. Случаев тяжелого поражения печени на фоне лечения ТЦЗ не отмечено. Рекомендации, касающиеся мониторинга функции печени, суммированы на рис. 58. Редким побочным эффектом является нейтропения, которая не ассоциируется с увеличением риска инфекционных осложнений (рис. 59). Инфузионные реакции наблюдаются и являются причиной прерывания лечения менее чем у 1% пациентов.

### Рекомендации по применению тоцилизумаба при РА [48] в модификации Показания

1. Достоверный диагноз РА (критерии ACR, 1987)
2. Недостаточная эффективность предшествующей терапии любым БПВП или ГИБП в стандартной дозе по крайней мере в течение 3-х мес:

- Число болезненных суставов  $\geq 6$
- Число припухших суставов  $\geq 6$
- СОЭ  $> 28$  мм/час или СРБ  $\geq 20,0$  мг/дл

### Противопоказание

1. Активная инфекция
  - Бактериальная инфекция
  - Туберкулезная инфекция, включая латентный туберкулез в анамнезе, положительная туберкулиновая проба, характерные изменения при рентгенологическом исследовании легких
2. Тяжелая реакция гиперчувствительности в анамнезе на чужеродный белок
3. Снижение числа лейкоцитов  $< 4000/\text{мм}^3$  или лимфоцитов  $< 1000/\text{мм}^3$
4. Инфекция вирусом гепатита В

### Тактика лечения

8 мг/кг (минимальная доза 480 мг), разведенных в 100-250 мл (9 мг/мл) физиологического раствора, каждые 4 нед

В течение всего периода инфузии рекомендуется тщательное наблюдение пациентов. При отсутствии нежелательных реакций длительность инфузии составляет 1 час.

### Оценка эффективности терапии

Хороший/умеренный эффект (критерии EULAR) через 3 мес терапии ТЦЗ является основанием для продолжения лечения.

### Предостережения

При назначении ТЦЗ необходимо принимать во внимание возможность развития следующих осложнений

1. Инфекции: бактериальная пневмония, пневмоцистная пневмония, туберкулезная инфекция
2. Перфорация кишечника
3. Гиперлипидемия
4. Транзиторная нейтропения
5. Плановые хирургические операции следует проводить не ранее чем через 14 дней после последней инфузии (нарушение заживления ран)
6. Не назначать ТЦЗ во время беременности и лактации
7. С осторожностью назначать лечение пациентам с предраковыми заболеваниями или у пациентов со злокачественными новообразованиями в анамнезе
8. Не рекомендуется назначение ТЦЗ в комбинации с другими ГИБП

Таким образом, ТЦЗ занимает уникальное место в лечении РА, не уступая по эффективности (рис. 60, 61) и переносимости (рис. 61) другим ГИБП. Важными преимуществами ТЦЗ являются быстрота развития эффекта, более высокая частота ремиссии, которая является основной целью фармакотерапии РА [2], по сравнению с другими ГИБП, а также более высокая эффективность монотерапии, чем МТ и ГИБП (рис. 62).

Можно полагать, что в будущем применение ТЦЗ позволит максимально индивидуализировать и существенно повысить эффективность лечения пациентов,

страдающих РА. Перспективы изучения места ТЦЗ в лечении РА связаны с оценкой его эффективности при раннем РА, прямым (head-to-head) сравнением его эффективности и безопасности с другими ГИБП, анализом его влияния на риск кардиоваскулярной патологии и остеопороза, изучением возможности комбинированной терапии ТЦЗ с другими ГИБП и, что самое главное, накоплением опыта применения препарата в реальной клинической практике в рамках национальных регистров.

Список литературы находится в редакции

Рисунок 1

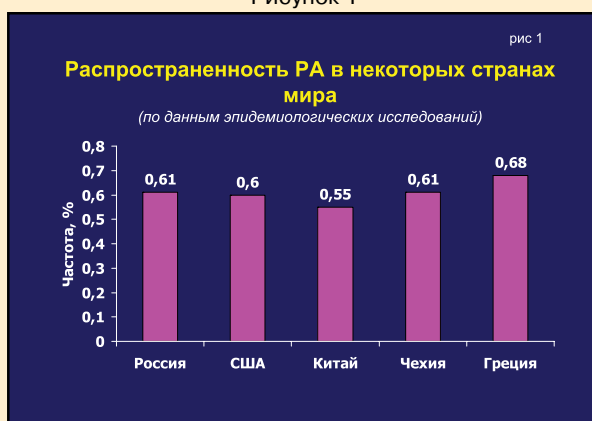


Рисунок 2

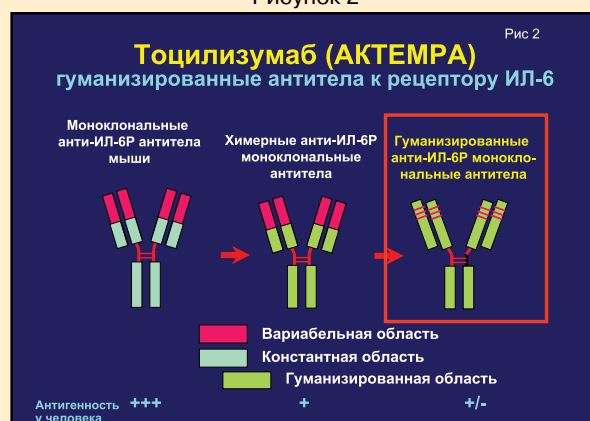


Рисунок 3

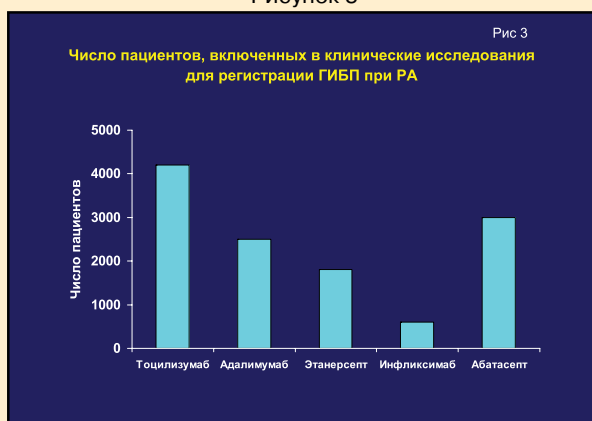


Рисунок 4

Рис 4

**Основные клинические исследования тоцилизумаба при ревматоидном артрите**

Название	Сокращенное название
Study of Active controlled TOcilizumab monotherapy for Rheumatoid arthritis patients Inadequately treated with MTX	<b>SATORI</b>
Study of Active Controlled Monotherapy Used for Rheumatoid Arthritis, an IL-6 inhibitor	<b>SAMURAI</b>
Chugai Humanized Anti-human Recombinant Interleukin-6 Monoclonal Antibody	<b>CHARISMA</b>
TOcilizumab Pivotal Trial in Methotrexate Inadequate responders	<b>OPTION</b>
Tocilizumab safety and THE prevention of structural joint damage	<b>LITHE</b>
Actemra versus Methotrexate double-Blind Investigative Trial In monotherapy	<b>AMBITION</b>
Rheumatoid Arthritis study In Anti-TNF failure	<b>RADIATE</b>
Study of TOcilizumab in cOmbination With traditional DMARD therapy	<b>TOWARD</b>

Рисунок 5

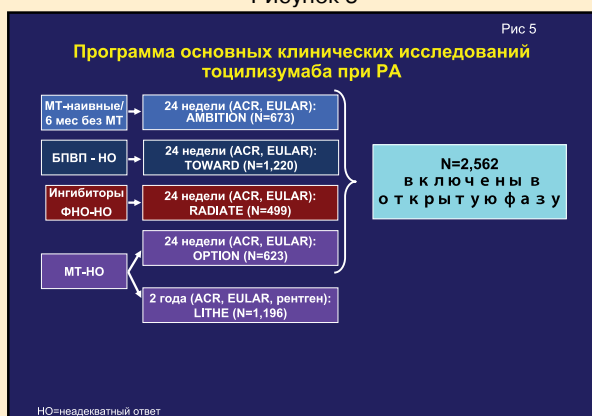


Рисунок 6





Рисунок 7

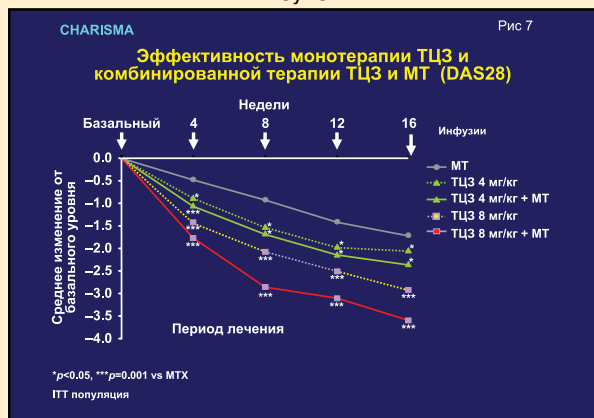


Рисунок 8

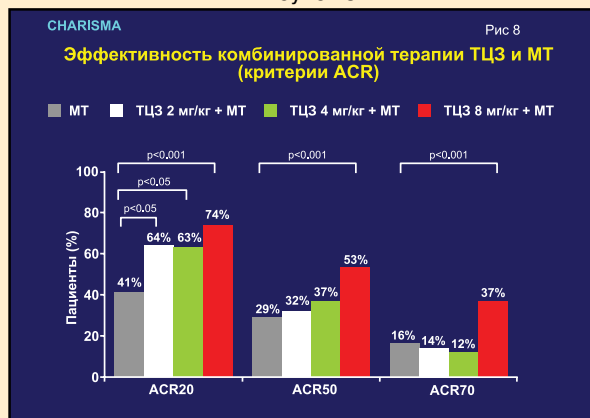


Рисунок 9

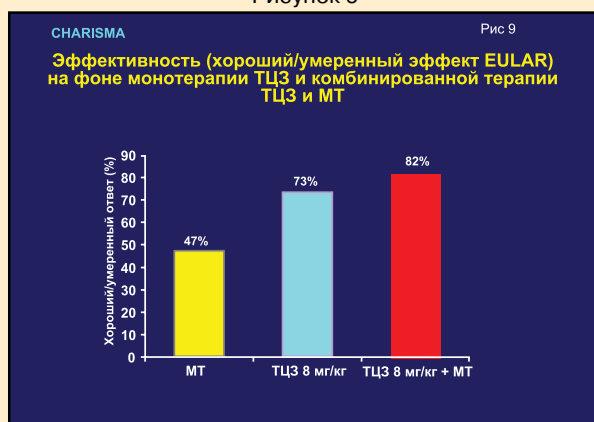


Рисунок 10

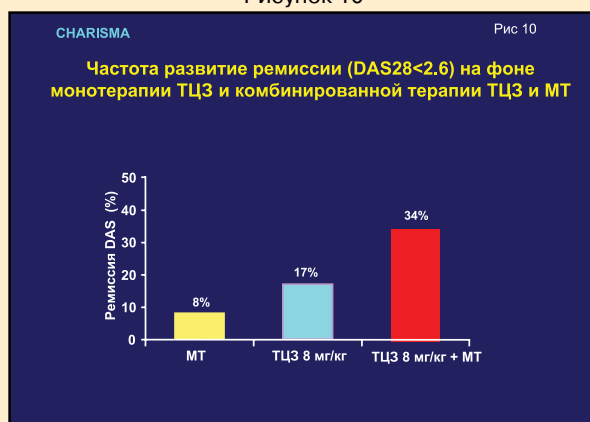


Рисунок 11



Рисунок 12

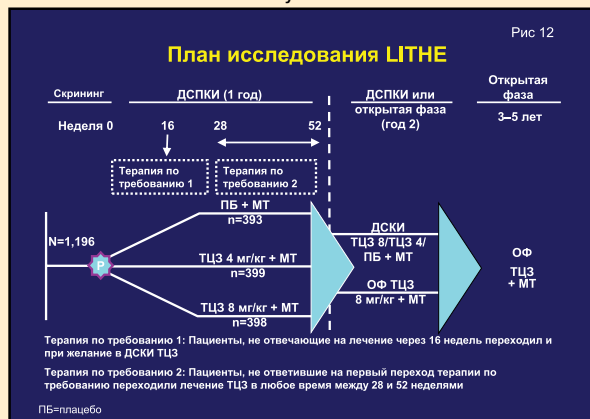


Рисунок 13

Рис 13

**Характеристика пациентов (исследования OPTION, TOWARD и LITHE)**

Параметры	OPTION/TOWARD		LITHE	
	ПБ + БПВП (n=617)	ТЦЗ 8 мг/кг + БПВП (n=1008)	ПБ + МТ (n=393)	ТЦЗ 4 мг/кг + МТ (n=399)
Возраст, годы	52,6	52,6	51,3	51,4
Женщины, %	82	83	83	82
РФ +	74	79	82	81
Длительность РА, годы	9,1	9,1	9,0	9,4
БПВП, в прошлом (среднее)	1,6	1,6	1,6	1,6
Тип БПВП, %				
• Метотрексат	100/75,8	100/73,9	100	100
• Гидроксихлорокин	0/20,6	0/19,8		
• Сульфасалазин	0/13,1	0/14,3		
• Лефлуномид	0/12,1	0/15,5		
• Золото	0/0,2	0/0,7		
• Азатиоприн	0/2,2	0/2,2		
Ингибиторы ФНО, в прошлом, %	0	0	11,5	12,3
МТ, средняя доза			15,0	15,0
НПВП, %	77	71		
ГК	55	52	70	69
DAS28	6,7	6,7	6,5	6,5
ЧПС (66 суставов)	19,4	19,7	17	17
ЧБС (68 суставов)	30,3	30,4	28	28
ПАО	1,5	1,5	1,5	1,5
CRP, мг/л	2,5	2,6	2,2	2,1

Рисунок 14

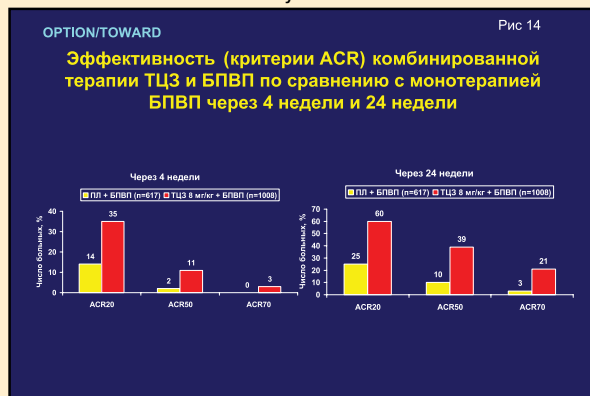




Рисунок 15



Рисунок 16



Рисунок 17

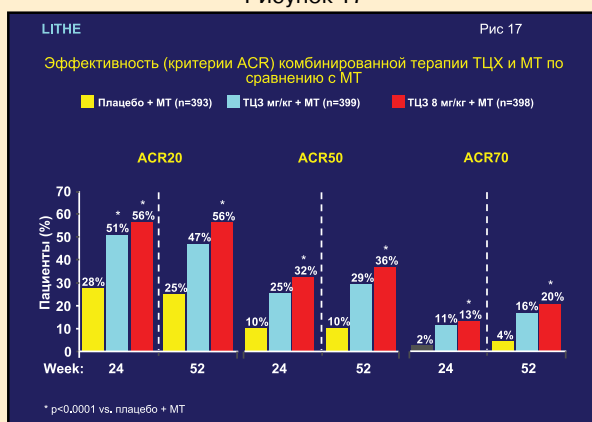


Рисунок 18

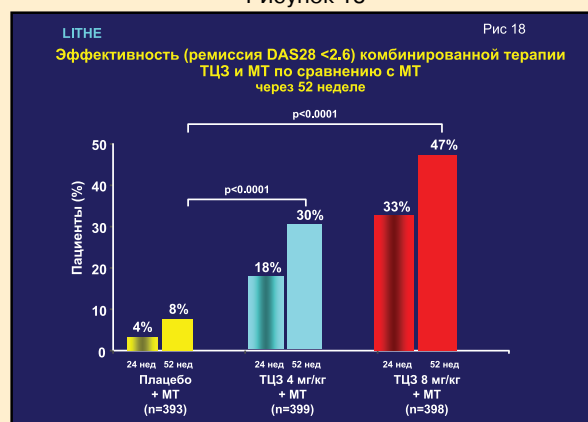


Рисунок 19

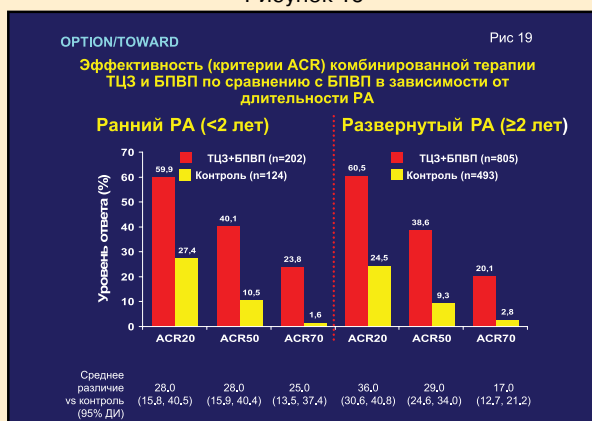


Рисунок 20

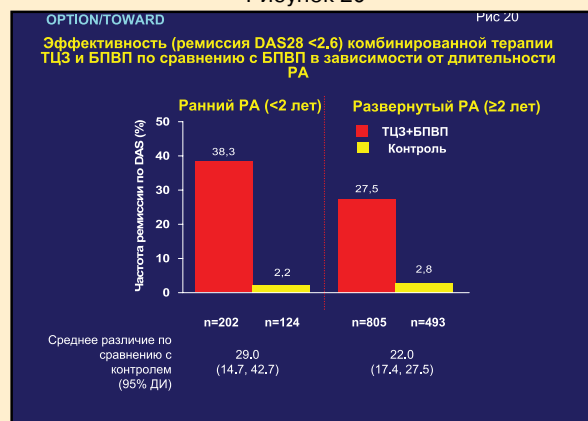


Рисунок 21

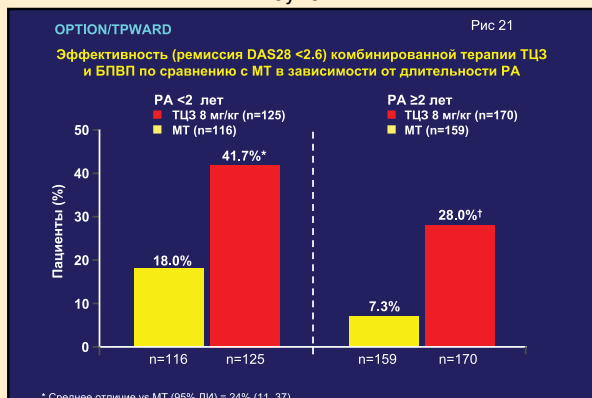


Рисунок 22

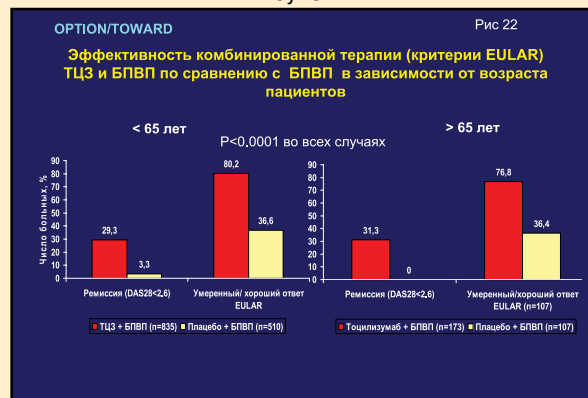




Рисунок 23

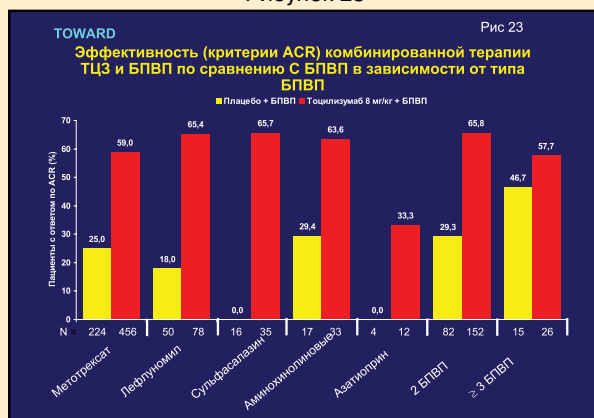


Рисунок 24



Рисунок 25

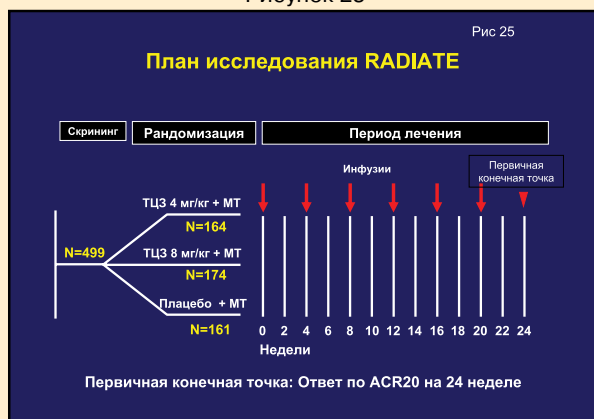


Рисунок 26

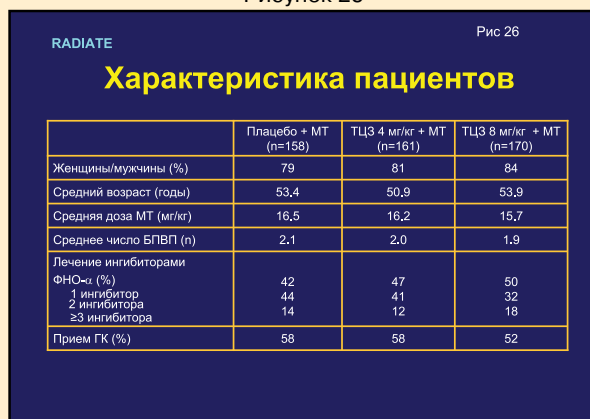


Рисунок 27



Рисунок 28

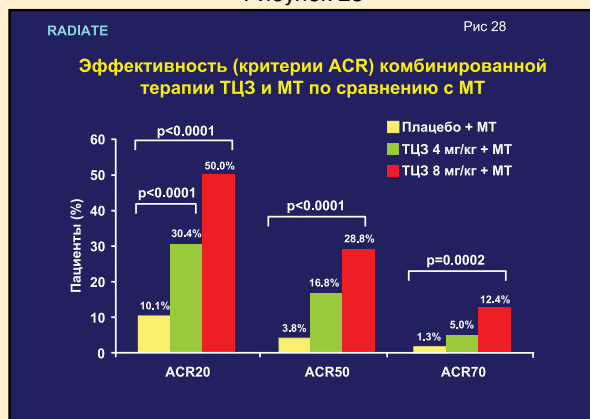


Рисунок 29

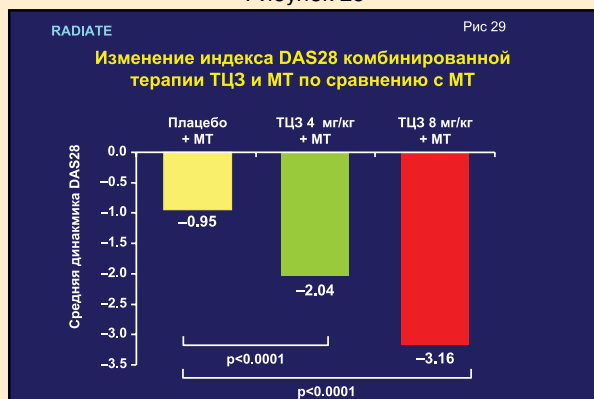


Рисунок 30

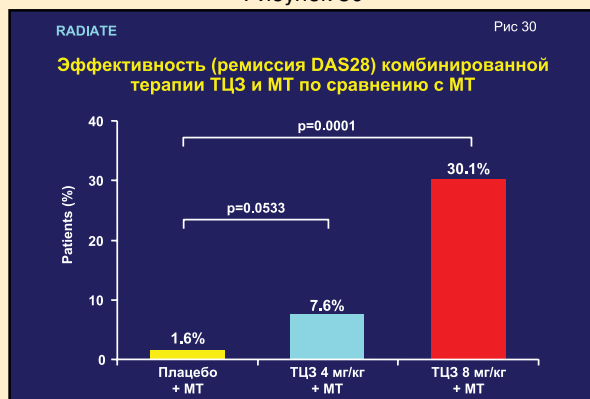


Рисунок 31

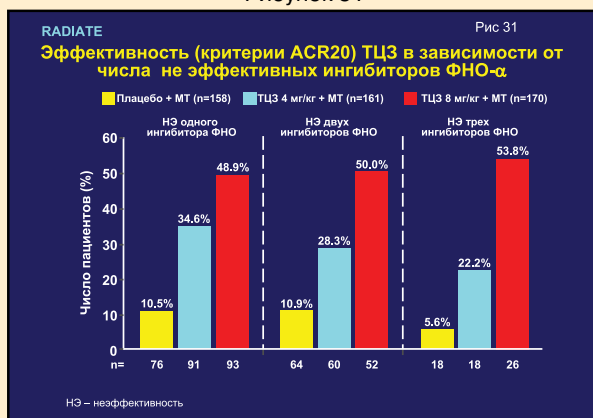


Рисунок 32

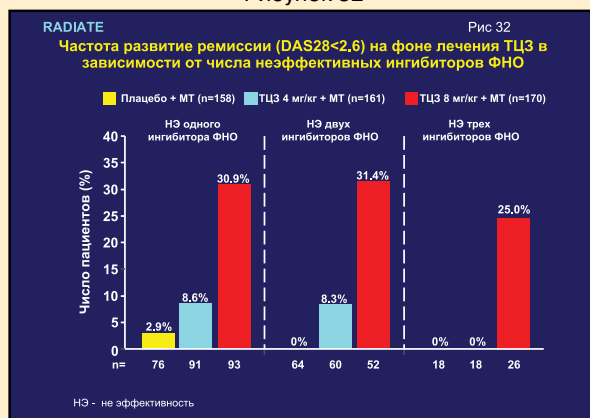


Рисунок 33



Рисунок 34

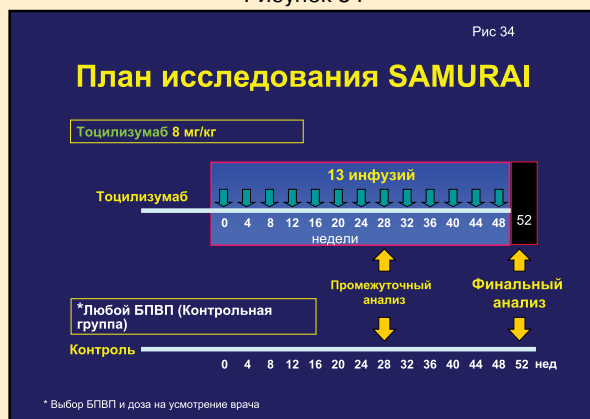


Рисунок 35

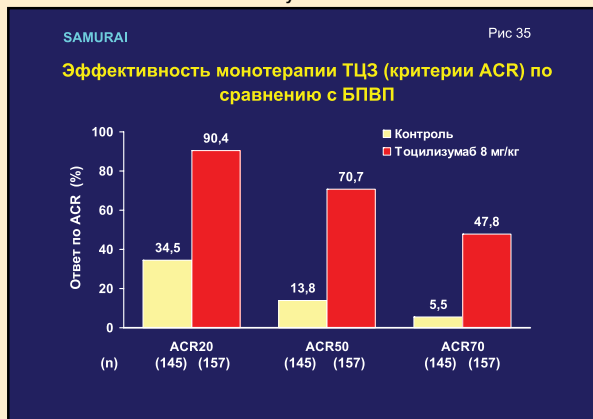


Рисунок 36



Рисунок 37

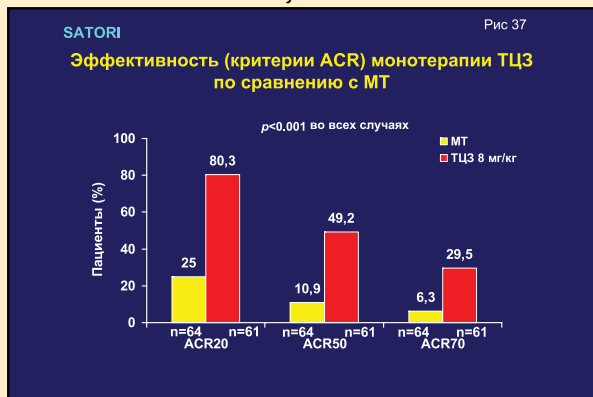


Рисунок 38

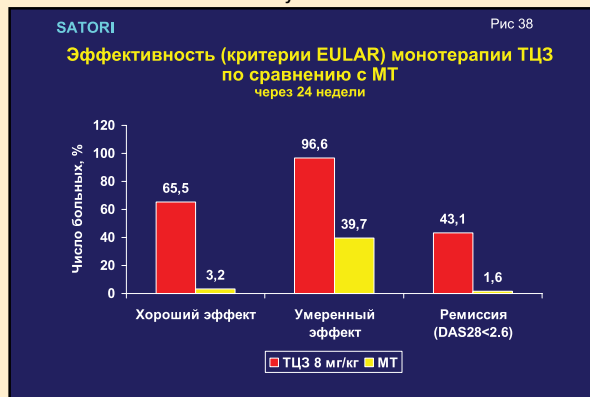






Рисунок 39



Рисунок 40

**Характеристика пациентов**

Характеристика	Тоцилизумаб 8 мг/кг		Метотрексат	
	PP n=265	ITT n=286	PP n=259	ITT n=284
Возраст, годы (средняя±SD)	51.1±13.1	50.7±13.1	50.1±12.8	50.0±12.9
Женщины, n (%)	219 (83)	236 (83)	211 (81)	224 (79)
RF позитивность (%)	75	75	75	75
Средняя продолжительность заболевания, годы	6,4±7,7	6,4±7,9	6,3±7,9	6,2±7,8
Длительность заболевания <2 лет, n (%)*	-	117 (41)	-	125 (44)
С БПВП, n	1,2±1,3	1,2±1,3	1,1±1,4	1,1±1,4
Без БПВП, n (%)	-	115 (40,2)	-	129 (45,4)
Без МТ, n (%)	176 (66)	191 (67)	171 (66)	190 (67)
Глюкокортикоиды, n (%)	128 (48)	137 (48)	122 (47)	133 (47)

Рисунок 41

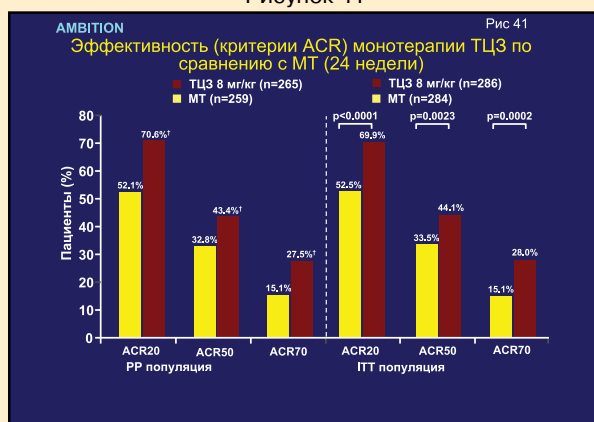


Рисунок 42

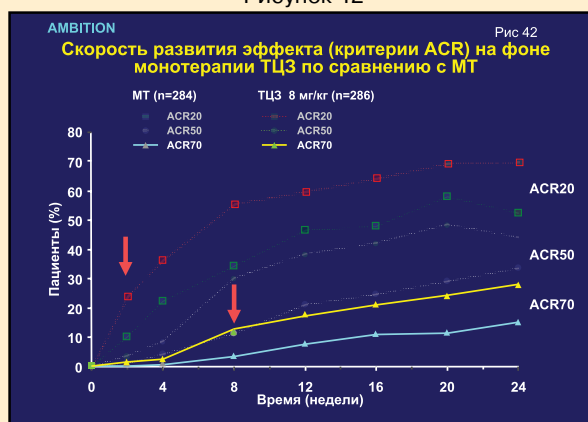


Рисунок 43

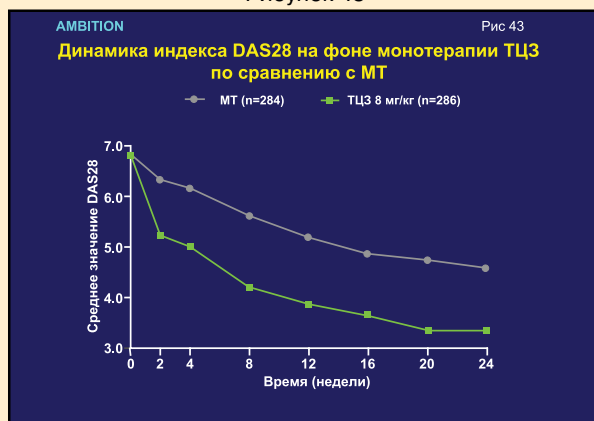


Рисунок 44

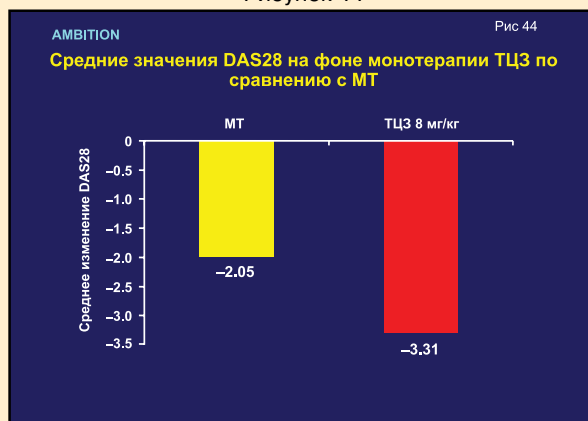


Рисунок 45

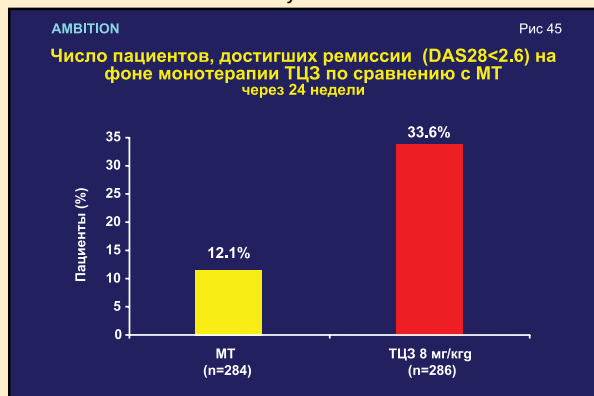


Рисунок 46

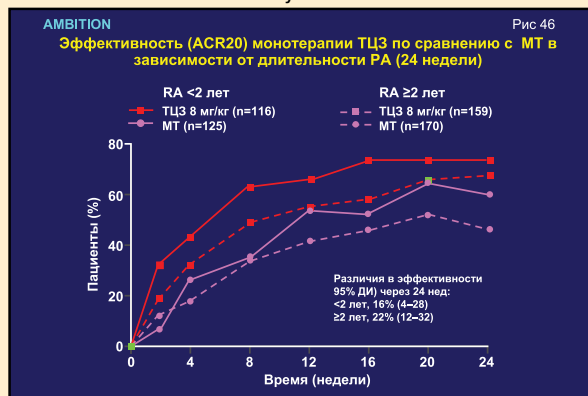


Рисунок 47

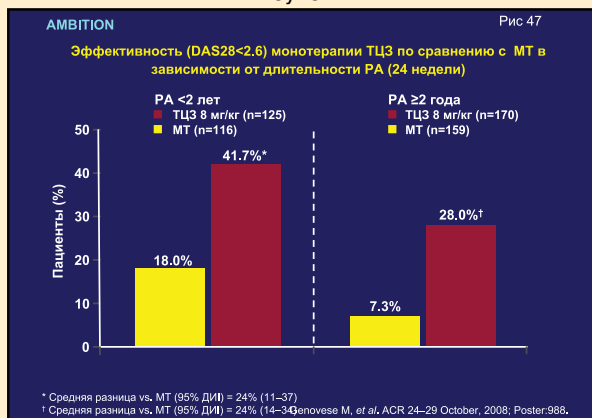


Рисунок 48

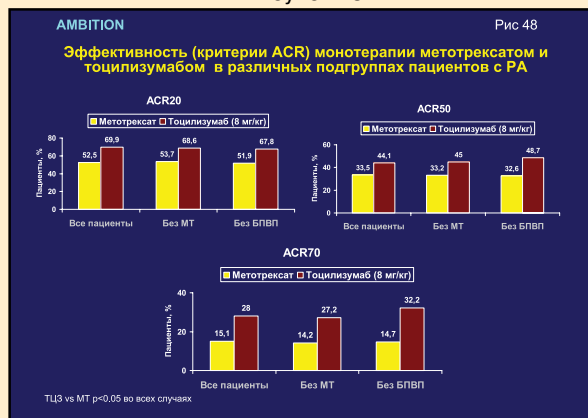


Рисунок 49

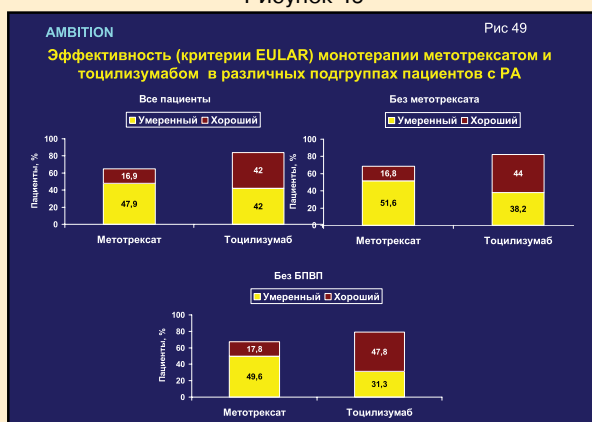


Рисунок 50

**Быстрота развития эффекта на фоне лечения тоцилизумабом**

Исследования	Ремиссия DAS28<2.6	EULAR Хороший/Умеренный эффект	Ответ по ACR		
			ACR20	ACR50	ACR70
<b>OPTION</b>					
ТЦЗ + МТ (n=205)	2.5	64.9	24.9	2.4	0.5
ПЛ + МТ (n=204)	0.0	14.7	6.9	0.0	0.0
<b>TOWARD</b>					
ТЦЗ + БПВП (n=803)	3.4	64.0	20.0	4.5	1.0
ПБ + БПВП (n=413)	0.3	18.4	7.3	0.5	0.2
<b>RADIATE</b>					
ТЦЗ + МТ (n=170)	1.9	55.8	17.1	3.5	1.2
Контроль + МТ (n=158)	0.0	12.0	10.1	0.0	0.0
<b>AMBITION</b>					
ТЦЗ (n=286)	3.6	64.3	24.1	3.8	1.4
МТ (n=284)	0.0	18.7	10.2	1.1	0.0

Рисунок 51

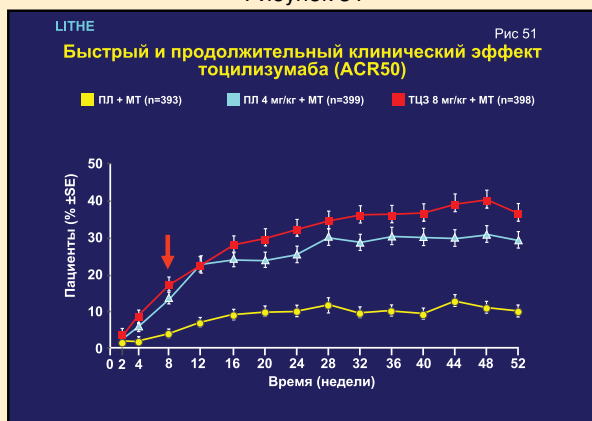


Рисунок 52

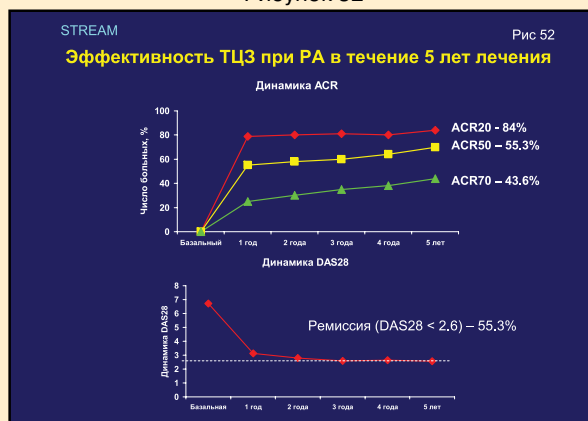


Рисунок 53

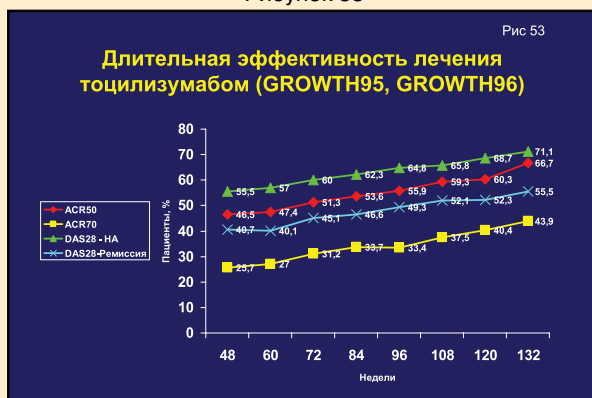


Рисунок 54

**Частота и тип побочных эффектов**

Побочные эффекты	Частота (%)
Частота побочных эффектов	381.6 на 1000 пациентов-годы
Наиболее частые побочные эффекты	
– Инфекции	36%
– Поражение ЖКТ	22%
– Повышение липидов и печеночных ферментов	15%
– Поражение кожи и подкожной клетчатки	14%
Побочные эффекты, приведшие к прерыванию лечения	
– В результате лабораторных нарушения	1.3%
– Повышение печеночных ферментов	1.0%
– Злокачественные новообразования (злокачественные и доброкачественные)	1.1%
– Инфекции	0.9%

Частота тяжелых ПЭ 13.5 на 100 пациентов-годы  
Тяжелые ПЭ у 393 пациентов (15.3%)  
Наиболее часто инфекции (5.2%)



Рисунок 55

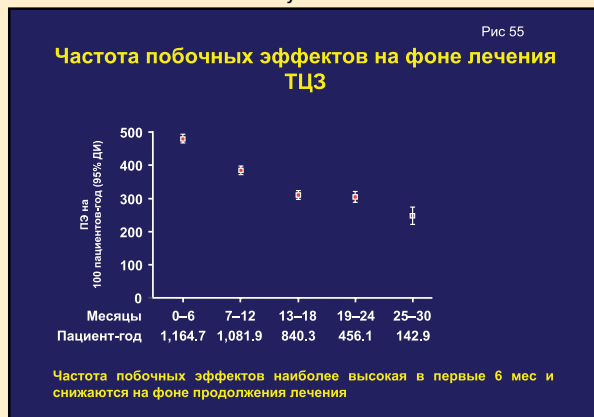


Рисунок 57

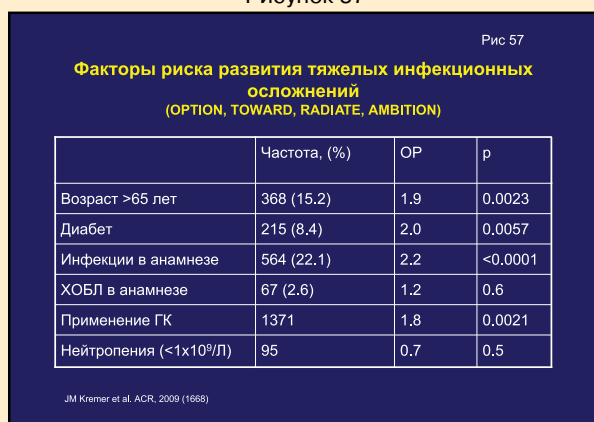


Рисунок 59

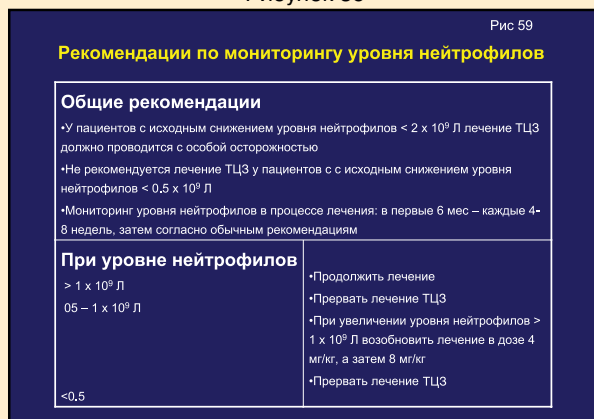


Рисунок 61

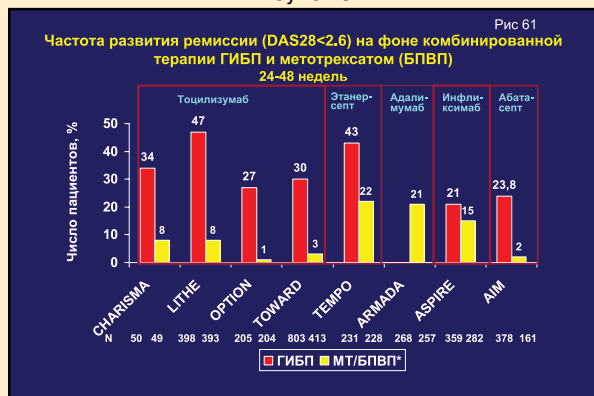


Рисунок 56

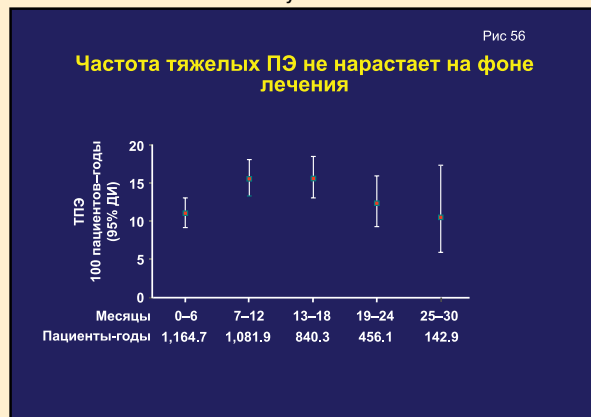


Рисунок 58

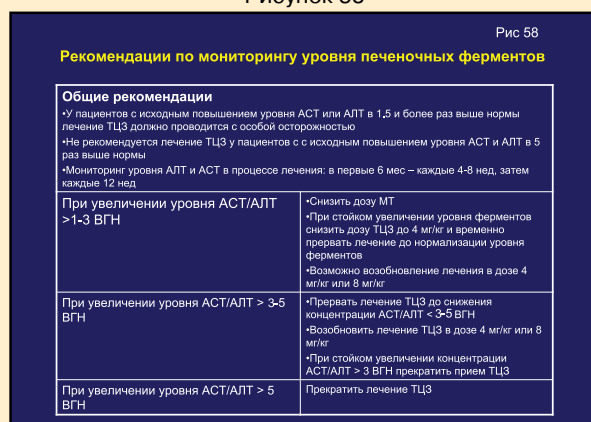


Рисунок 60

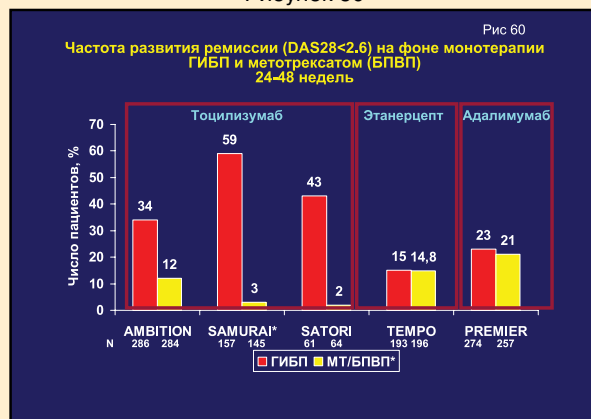
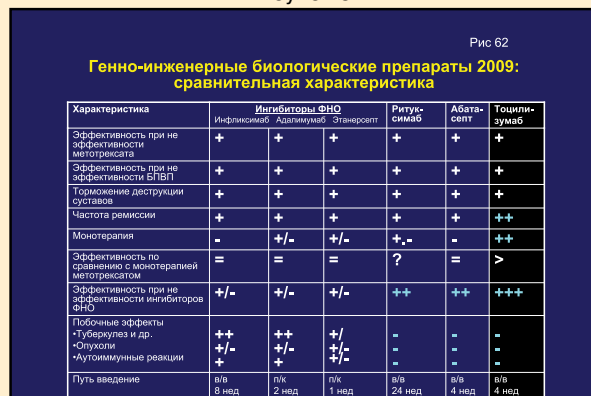


Рисунок 62





# Евразийские ревматологи отныне вместе

Завершающим аккордом весьма насыщенной программы Первого Евразийского конгресса ревматологов, который прошел в Алматы в мае текущего года, стало создание Лиги евразийских ревматологов. Отныне национальные ревматологические службы стран СНГ будут действовать сообща, сверяя свои шаги с лучшим мировым опытом организации ревматологической помощи населению.

## Лига евразийских ревматологов

В новое на евразийском пространстве общественное объединение медиков вошли главные ревматологи таких стран СНГ, как Азербайджан, Грузия, Беларусь, Казахстан, Кыргызстан, Молдова, Россия, Узбекистан, Украина. Его цель – объединить профессиональные усилия в борьбе против ревматологических заболеваний среди населения этих стран, выработать единые, соответствующие мировым стандартам подходы в их диагностике и лечении. Лига позволит национальным ревматологическим службам использовать лучшие достижения коллег из стран СНГ, участвовать в совместных научных и клинических испытаниях, тем самым дав толчок их интенсивному развитию.

В числе участников Лиги – такие известные специалисты ревматологической науки и практики, как главный ревматолог Российской Федерации Е.Л. Насонов, главный ревматолог Украины В.Н. Коваленко, главный ревматолог Республики Беларусь Н.А. Мартусевич, главный ревматолог Республики Азербайджан Н.И. Гусейнов, главный ревматолог Республики Молдова Л.Г. Гроппа, главный ревматолог Республики Кыргызстан О.В. Лобанченко, главный ревматолог Республики Узбекистан М.З. Ризамухамедова и др.

Президентом Лиги евразийских ревматологов избран главный ревматолог Республики Казахстан Галымжан Асылбекович Тогизбаев.

Лига евразийских ревматологов будет собираться каждые два



года. Первая встреча, на которой предполагается решить все организационные вопросы, состоится осенью этого года в Москве, во время работы очередного конгресса ревматологов России. И через каж-

дые два года к руководству Лигой будет приходить представитель национальной службы ревматологии стран-участниц из числа делегатов Первого Евразийского конгресса ревматологов.

## Новые подходы к старым проблемам

В повестку дня Первого Евразийского конгресса ревматологов его организаторы – общественное объединение «Врачей ревматологов Казахстана» и ТОО «Институт болезней суставов», которых поддержали Министерство здравоохранения Казахстана, Научно-исследовательский институт ревматологии РАМН, Ассоциация ревматологов России и Ассоциация ревматологов Центральной Азии – вынесли очень актуальную тему «Инновационные методы диагностики и лечения ревматических заболеваний». Специалисты этой отрасли убеждены, что без современных технологий, новых подходов вылечить старые, как мир, ревматические заболевания не удастся.

Ревматологические заболевания в современном здравоохранении представляют актуальнейшую проблему, для решения которой требуется изучение и внедрение в отечественную ревматологию лучшего мирового опыта диагностики и лечения. По данным медицинской статистики, сегодня в «рейтинге болезней человечества»

число людей, страдающих от ревматологических заболеваний, растет, причем среди пациентов все чаще оказываются совсем молодые люди, а не только люди в возрасте.

К ревматологии относятся более ста различных воспалительных, невоспалительных и метаболических болезней и синдромов, проявляющихся патологией суставов и околосуставных мягких тканей, позвоночника, мышц, хрящей и костей, а также системные поражения соединительной ткани. Результатом всех этих недугов является потеря трудоспособности, ранняя инвалидизация лиц трудоспособного возраста и неизбежное снижение качества жизни населения.

### Одна голова хорошо, а много – лучше

Возможность послушать лекции ведущих ревматологов Евразийского региона, поучаствовать в мастер-классах, дискуссиях, задать свои вопросы корифеям современной ревматологической науки была предоставлена практикующим ревматологам из всех регионов Казахстана, ученым казахстанских НИИ и медицинских вузов, занимающимся этой проблемой.

генно-инженерных биологических препаратов в лечении системных заболеваний соединительной ткани, междисциплинарный подход к проблеме дегенеративно-дистрофических заболеваний суставов и костной ткани – все эти вопросы были обсуждены на Первом евразийском конгрессе ревматологов самым подробным образом, им были посвящены пленарные и секционные заседания, дискуссии и заседание итогового Экспертного совета.

Своими знаниями о современных методиках лечения и диагностирования ревматологических заболеваний с казахстанскими специалистами поделились главные ревматологи Азербайджана, Беларуси, Грузии, Кыргызстана, Молдовы, России, Узбекистана, Украины, гости из дальнего зарубежья. В работе конгресса приняли участие такие мировые авторитеты в области современной ревматологии, как Е.Л. Насонов (Россия), Т. Сокка (Финляндия), С. Колен (Бельгия), Д. Роггенбук (Германия) и др.

Открывая Первый Евразийский форум ревматологов, главный ревматолог России, президент Ассоциации ревматологов, директор НИИ ревматологии Российской академии медицинских наук, академик Евгений Львович Насонов, взявший на себя роль ведущего спикера Первого Евразийского конгресса ревматологов, от лица своих российских коллег поблагодарил организаторов за приглашение принять участие в конгрессе:

– Во всем мире ревматология относится к приоритетным направлениям медицины, – отметил он, – совершенство технологий немного облегчило жизнь пациентам и работу врачам, но понимание ответственности врачей не только за то, чтобы увеличить продолжительность жизни, но и чтобы пациенты не страдали, конечно, объединило сейчас многих.

Со слов благодарности хозяевам форума начинали свои выступления и все другие участники из ближнего зарубежья. Впервые за последние два десятилетия ревма-



проблемы суставов занимают одно из первых мест. Только ревматоидным артритом в мире, по данным ВОЗ, страдает около двух процентов населения. С каждым годом

Перспективы развития ревматологической службы Казахстана, современные подходы к диагностике, терапии и профилактике ревматических заболеваний, роль



тологи постсоветского пространства получили возможность глубокого профессионального общения.

Каждому гостю из числа главных кардиологов стран-участниц конгресса была предоставлена возможность рассказать о том, как организована у них ревматологическая служба. Как оказалось, все они «родом из советской ревматологии», и до сих пор с чувством благодарности и признательности вспоминают своих учителей – основателя российской ревматологии Валентину Александровну Насонову, которая более 30 лет возглавляла НИИ ревматологии РАМН, десять лет находилась в должности главного ревматолога СССР. К этому периоду деятельности относится ее визит в Семипалатинск. Как призналась Р. Иванова из Семипалатинского государственного медицинского университета, для казахстанских врачей это было ключевое событие – кто тогда, до закрытия ядерного полигона, знал об этом казахском степном городке? Знакомство с академиком Насоновой дало толчок для начала новых исследований по ревматологии, все молодые амбициозные ученые влюбились в ревматологию, и связывали свои научные планы только с ней. Уже через три года они докладывали о результатах своих исследований по иммуномодулирующим методам лечения ревматоидного артрита на десятом Европейском конгрессе ревматологов в Москве.

Слова благодарности звучали с трибуны в эти дни в адрес известного ученого Лидии Ивановны Беневоленской и других наставников в профессии.

#### Ревматология возрождается!

По мнению мэтра российской ревматологии Е. Насонова, мы живем «в историческое время возрождения ревматологии». Эти слова казахстанские ревматологи могут полностью отнести на свой счет.

Коллег из соседних стран, как выяснилось в ходе выступлений, волнуют те же проблемы, что и нашу отечественную ревматологию. У сохранный в прежних



масштабах, стабильно развивающейся и на первый взгляд, вполне благополучной российской ревматологии, те же проблемы – растет число пациентов с ревматоидным артритом (РА), болезнью Бехтерева, системными заболеваниями соединительной ткани. Ежегодно прибавляется около 30 тысяч новых случаев таких заболеваний, но официальная статистика эту негативную ситуацию не отражает. Реально в Российской Федерации, считает авторитетный эксперт, около одного миллиона только больных РА.

– Мы гордимся тем, что утвердили Порядок оказания ревматологической помощи населению, – поделился радостью с коллегами Евгений Львович Насонов. Наш главнокомандующий от ревматологии Галымжан Асылбекович Тогизбаев, в свою очередь, рассказал о том, как казахстанская ревматология тоже отвоевывает свое место под солнцем. В «историческом» приказе Минздрава за №132, давшем «вторую жизнь» ревматологической службе Казахстана теперь расписан по шагам механизм оказания ревматологической помощи населению страны. За короткое время удалось вдвое увеличить на местах количество практикующих ревматологов. Пользуясь тем, что большинство новообращенных в ревматологию присутствуют на конгрессе, Галымжан Асылбекович призвал их активнее учить и ан-

глийский язык – тогда они могли бы посылать их на обучение и за рубеж.

Все препараты, которые созданы мировой фармацевтической промышленностью для лечения ревматологических заболеваний, зарегистрированы в Российской Федерации, и есть положительный опыт их применения, которым руководитель российской ревматологической службы щедро делился на секционных заседаниях в три дня работы конгресса. Евгений Львович гордится созданием в РФ сети кабинетов терапии генно-инженерными препаратами – ГИБП, более 80 центров уже работают во всех крупных городах России. За плечами – десятилетний опыт работы, и они готовы им поделиться с коллегами из евразийского региона. Так же, как и долголетним опытом деятельности «Школ ревматологии». В России есть регистр пациентов с РА, российский проект «Лорнет» получил высокую оценку зарубежных экспертов. Российский НИИ ревматологии активно участвует во всех исследованиях, проводимых под эгидой EULAR – Европейской антиревматологической лиги, в престижных международных проектах, сотрудники института часто публикуются в серьезных научных журналах, дают клинические рекомендации.

И все эти достижения родного НИИ Евгений Львович Насонов предлагает «интернационализи-



ровать», сделать доступными для коллег из евразийских стран, и эта задача оказалась вполне по силам алматинскому форуму ревматологов. Нет проблем и с вопросами коммуникаций с коллегами постсоветского пространства – при НИИ ревматологии России есть Центр информационных технологий, есть свой сайт. Ассоциация ревматологов России готова оказать содействие такому сотрудничеству, специально для этого в состав российской делегации был включен пресс-секретарь этой общественной организации. И привезли на конгресс в Алматы специальный выпуск издаваемого ею журнала «Научно-практическая ревматология» с темой «Лечение ревматоидного артрита 2012: место метотрексата». Украинской ревматологической службе, как рассказал ее руководитель Владимир Николаевич Коваленко, пусть с трудом, но удалось сохранить число своих прежних специалистов и даже привлечь в отрасль молодежь. Хотя терапевтов и узких специалистов в этой стране катастро-

лихорадки и ревматологической кардиопатологии. Полезным для нас мог бы стать и межсекторальный опыт деятельности украинских ревматологов – с ортопедами-травматологами, терапевтами и врачами других специализаций они работают в тесной связке. Активно осваивает украинская ревматология и ГИБП – открыто уже 16 кабинетов.

У ревматологической службы Беларуси очень основательная нормативно-правовая база. Перечень регламентирующих документов в презентации главного ревматолога страны Н.А. Мартусевич занял целую страницу. Программой «Саламатты Казакстан» на белорусский лад стал Указ Президента Беларуси Александра Лукашенко «Об утверждении Национальной программы демографической безопасности РБ на 2011–2015 годы», куда вошла вся ревматология. 10 мая сего года в Беларуси утверждены новые Клинические Протоколы по ревматологическим заболеваниям, куда вошло все лучшее, чего достигла мировая ревматологиче-

ревматолог, благо, республика не велика по территории и количеству проживающих – девять с половиной миллионов человек. На них приходится 253 врача-ревматолога и 862 ревматологические койки. Признаться, наши ревматологи белорусским коллегам откровенно позавидовали – им приходится работать в более сложных условиях...

На заметку были взяты делегатами конгресса и те изменения, которые происходят в национальной ревматологии других стран евразийского пространства.

С большим интересом была прослушана собравшимися презентация доктора Т. Сокка, посвященная опыту лечения в Финляндии ревматоидного артрита. Докладчица привела много случаев из клинической практики Центрального госпиталя г. Ивескиле, где она трудится. И финские ревматологи убедились в необходимости как можно раньше выявлять ревматологическую патологию. Если начать лечение в течение первого года после ее обнаружения – на 11 лет, как минимум, пациент может забыть об этой проблеме, если, конечно, будет выполнять все предписания врача. Следующие составляющие успеха в лечении РА – агрессивная терапия, жесткий контроль за лечением и мультидисциплинарный подход. Когда пациент с РА приходит на прием, его осматривают все врачи, а с медицинских сестер персонально спрашивают за понимание больным болезни. При каждом посещении клиники он заполняет перед монитором анкету, отвечает на вопросы о подвижности суставов и пр. Причем, анкета составлена на всех языках проживающих в Финляндии народов, чтобы не возникло языкового барьера.

#### **Ревматоидный артрит – главная «головная боль» ревматологов**

Этой патологии в повестке дня Первого Евразийского конгресса ревматологов было уделено много внимания. Практически



фически не хватает – сказывается открытость европейских границ. Неизменным осталось и число койко-мест для ревматологических больных. Среди населения наблюдается рост ревматоидных артритов, остеоартроза, подагры, васкулитов, но есть и положительные моменты – стойкая тенденция к снижению острой ревматической

сая наука и практика. Это тоже очень большой блок документов, которые регламентируют весь механизм оказания ревматологической помощи населению – от ревматологических кабинетов при РБК до республиканского центра по ревматологии. На все сложные случаи заболеваний к больному выезжает главный внештатный

на каждом пленарном заседании, какой бы ревматологической проблеме оно не было посвящено, РА не оставался без внимания. Это вполне объяснимо. Как сказал спикер пленарного заседания «Новые классификационные критерии, инновационные методы диагностики и лечения РА», российский академик Е.Л. Насонов, «Ревматоидный артрит в XXI веке – та болезнь, на основании которой будут развиваться все болезни».

К настоящему времени достигнуты колоссальные успехи в понимании патогенеза РА. Это было нелегким делом, ведь в его развитии могут принимать участие примерно 150 молекул! Появилось большое количество лекарственных средств для лечения ревматоидного артрита. И все же мы знаем далеко не все об этом заболевании, хотя ему было посвящено большое

«Лечение ревматоидного артрита 2012: место метотрексата» сделан Е.Л. Насоновым на пленарном заседании «Современные подходы к диагностике, терапии и профилактике при ревматологических заболеваниях». В нем обобщен лучший мировой опыт по применению этого препарата, приведены данные самых авторитетных исследований. Этот материал был опубликован во втором номере журнала «Научно-практическая ревматология», который выпускает Ассоциация ревматологов России.

На заседании Экспертного совета рекомендации по лечению ревматоидного артрита метотрексатом были досконально, пункт за пунктом обсуждены членами ЭС – главными ревматологами стран-участниц конгресса. И теперь, доработанные с учетом высказанных замечаний и предложений, они ста-

Серьезный разговор состоялся о спондилоартрите, здесь также важно раннее выявление патологии, и здесь также начинают использовать генную инженерию биологическими препаратами, что является новым делом для казахстанских ревматологов. Российские специалисты из НИИ ревматологии поделились с ними своим опытом, и внимательно выслушали о том, как организована эта работа в Казахстане и других странах евразийского региона.

Самым подробным образом были обсуждены на конгрессе современные подходы в лечении осеоартроза и остеопороза. Вновь шла речь о необходимости междисциплинарного подхода к проблеме дегенеративно-дистрофических заболеваний суставов и костной ткани. Специалисты обсудили тактику ведения больных, страдающих этими патологиями, методы реабилитации, новые концепции контроля болевого синдрома при ревматических заболеваниях, эффективность применяемых лекарственных средств.

Специальное секционное заседание было посвящено педиатрической ревматологии. Аутоиммунные заболевания у детей – новая страница этой авторитетной на постсоветском пространстве медицинской науки, и много интересного на этот счет рассказали в своих докладах известные в области ювенильной ревматологии ученые и клиницисты российского НИИ ревматологии, их коллеги из Казахстана и Кыргызстана.

**Следующий, второй по счету Евразийский конгресс ревматологов на заседании Экспертного совета было решено провести в 2014 году, и пройдет он в Москве. Затем эстафету примут другие страны Содружества. И каждые два года евразийские ревматологи станут сверять свои позиции, обмениваться опытом, обогащать друг друга накопленными знаниями.**

*Подготовила  
Нагима Тленчиева*



количество исследований. Выяснилось, что все включенные в них препараты имеют примерно одинаковую эффективность, поэтому при необходимости можно переключать пациента с одного ЛС на другое. Российские ревматологи сегодня связывают большие надежды в лечении РА с метотрексатом. Этому препарату, методам его применения, дозировкам, алгоритмам лечения было посвящено на конгрессе несколько докладов.

Очень обстоятельный доклад

нут «настойной книгой» практикующих ревматологов стран СНГ при лечении РА.

### **Все ревмопатологии – в повестке дня конгресса**

Каждой проблеме современной ревматологии на конгрессе было посвящено пленарное заседание. Были обсуждены современные подходы к диагностике, терапии и профилактике при ревматических заболеваниях и инновационные методы их диагностики и лечения.

# КАЛЕНДАРЬ СОБЫТИЙ ПО РЕВМАТОЛОГИИ НА 2012 ГОД

## 12 октября (г. Алматы) Всемирный день артрита

Всемирный день артрита освещает ежегодную активность Европейской антиревматической лиги (EULAR) для людей с ревматическими заболеваниями. Всемирный день артрита освещает ежегодную активность Европейской антиревматической лиги (EULAR) для людей с ревматическими заболеваниями.

Всемирный день артрита впервые был отмечен в 1996 году ассоциацией ARI (Arthritis Rheumatism International). Он празднуется каждый год 12 октября. Теперь, люди с артритом со всего мира объединяются, чтобы быть услышанными в этот день. Вы можете присоединиться и увеличить их количество!

Цели Всемирного дня артрита:

- Повысить информированность об артритах во всех его формах среди медицинского сообщества, людей с артритом и широкой общественности;
- Влиять на государственную политику, через руководителей принимающих решение, знающих о тяжести артрита и шагов, которые могут быть сделаны, чтобы облегчить его бремя;
- Обеспечить всех людей с артритом и их опекунов широкой сетью поддержки, доступной для них.

**Вебсайт Worldarthritisdag <http://www.worldarthritisdag.org/> поддерживается и управляется EULAR (Европейской лигой против ревматизма)**

## 17 октября (г. Актобе) Мастер-классы

Инновации в лабораторной диагностике ревматических болезней  
Инновационная терапия ревматоидного артрита  
Локальная инъекционная терапия ревматических заболеваний

## 19 октября (г. Кызыл-Орда) Республиканская научно- практическая конференция

«Организация медицинской помощи больным с поражением костно-мышечной системы. Инновационные технологии диагностики и лечения в ортопедии и ревматологии»  
(посвященная 80-летию Омарова Е.О. )



# ИННОВАЦИИ В ПРАКТИКУ!

Вопросам инновационного развития кардиологии, перспективам внедрения в казахстанскую практику был посвящен IV Конгресс кардиологов РК «Инновационные технологии – в практическую кардиологию», прошедший минувшим летом в Алматы. В конгрессе приняли участие ведущие ученые Казахстана, ближнего и дальнего зарубежья, практические врачи – кардиологи, терапевты, интервенционные кардиологи и кардиохирурги, представители Министерства здравоохранения РК. Почетным гостем форума стал вице-президент Европейского общества кардиологов, профессор Фаусто Пинто. Общее количество делегатов конгресса составило 300 человек. Конгресс был организован «Научно-исследовательским институтом кардиологии и внутренних болезней» Министерства здравоохранения РК и Ассоциацией кардиологов РК.



Приветственное слово министра здравоохранения С.З. Каирбековой зачитала советник Р.К. Кабыкенова. В нем подчеркивается, что «особенностью данного Конгресса является проведение его в рамках реализации первого этапа Государственной программы развития здравоохранения Республики Казахстан «Саламатты Қазақстан» на 2011-2015 годы, важнейшими из целевых индикаторов которой являются увеличение ожидаемой продолжительности жизни населения и снижение общей смертности. Данные цели не могут быть достигнуты без существенного снижения сердечно-сосудистой смертности, без модернизации кардиологической службы республики с акцентом на усиление профилактических мероприятий, без стимулирования здорового образа жизни и усиления солидарной ответственности граждан за собственное здоровье».

Стоит отметить, что встреча ученых-кардиологов и клиницистов на национальном конгрессе – хорошая возможность обменяться опытом лечения сердечно-сосудистых заболеваний. Такие крупные научно-практические конгрессы способствуют поиску новых путей решения актуальной проблемы, связанной с высокой смертностью и инвалидизацией населения именно от «сердечных» заболеваний. Как отметил в своей приветственной речи к участникам форума президент Ассоциации кардиологов РК, директор НИИ Кардиологии и Внутренних болезней МЗ РК профессор С.Ф. Беркинбаев, в последние годы в стране сложилась благоприятная ситуация в отношении развития кардиологической помощи населе-

нию. Благодаря реализации государственной программы «Саламатты Қазақстан» на 2011-2015 годы заметно улучшилось финансирование и материально-техническое оснащение практического здравоохранения, большое внимание уделяется профилактическому направлению и здоровому образу жизни. Появилась тенденция к снижению смертности от сердечно-сосудистых заболеваний, что будет способствовать увеличению ожидаемой продолжительности жизни.

Торжественную часть завершила церемония награждения ведущих ученых и специалистов в области кардиологии почетным знаком «Ақ жүрек».

Пленарное заседание открыла Советник Министра здравоохранения РК Кабыкенова Р.К. В своем докладе Раушан Касымовна осветила основные стратегические направления и приоритеты по совершенствованию кардиологической помощи в Республике Казахстан. Советник министра подчеркнула, что важными направлениями повышения уровня человеческого потенциала являются повышение доступности и качества оказания медицинских услуг. На решение этих задач направлена и Государственная программа развития здравоохранения РК «Саламатты Қазақстан» на 2011-2015 годы. Увеличение ожидаемой продолжительности жизни населения и снижение общей смертности невозможно без развития и совершенствования кардиологической помощи с использованием инновационных методов диагностики.

Особое внимание было уделено вопросам внедрения инновационных медицинских технологий в кардиологию.

Казахстанские кардиохирурги освоили такие виды интервенционных вмешательств, как коронарография, зондирование полостей сердца, внутрисердечное электрофизиологическое исследование, стентирование, трансвенозная катетерная радиочастотная абляция, имплантация электрокардиостимулятора, имплантация дефибриллятора. За 2011 год более чем 4740 больным установлены коронарные стенты. Экстренное стентирование и аортокоронарное шунтирование проводятся фактически во всех регионах Казахстана.

По поручению Главы государства в 2011 году в Астане открыт Национальный научный кардиохирургический центр, где проводятся уникальные операции и Казахстан вошел в число 22 развитых стран мира, которые проводят уникальную технологию имплантации вспомогательного устройства желудочка сердца.

– Сегодня в отечественную кардиохирургию внедрено пять инновационных технологий, абсолютно новых для нас. Проведено 27 операций по имплантации искусственного желудочка, 90 кардиохирургических операций с использованием системы ROC Safe, позволяющей значительно снизить у пациентов потребность в переливании компонентов крови во время и после операции (до 58 процентов) из-за меньшего механического воздействия на клетки крови, сокращения времени искусственной вентиляции и случаев послеоперационных осложнений (мерцательной аритмии и кровотечений). Также осуществлено 59 кардиохирургических операций аортокоронарного шунтирования и протезирования клапанов сердца с использованием системы Cardioblate, а также протезирование клапанов сердца, 10 операций по устранению дефектов межжелудочковой перегородки сердца катетерным методом с использованием экстракорпоральной мембранной оксигенации (ЭКМО) у пациентов с тяжелой дыхательной, сердечной или кардиореспираторной недостаточностью при проведении операции на открытом сердце совместно с аппаратом искусственного кровообращения путем создания мембранного легкого, 18 операций методом транскатетерного закрытия дефекта межжелудочковой перегородки сердца у больных с врожденными пороками сердца, – информировала Раушан Кабыкенова.

Болезнь легче предупредить, чем лечить. Эту простую истину знает каждый врач. Сейчас она тем более актуальна, поскольку снижение частоты первичных и повторных коронарных осложнений, ишемического инсульта и поражения периферических артерий, инвалидизации и ранней смертности можно было бы избежать. Президент Ассоциации кардиологов РК, проф. Беркинбаев С.Ф. презентовал доклад «Профилактика БСК – приоритет мероприятий по снижению сердечно-сосудистой смертности в рамках реализации Государственной Программы развития здравоохранения РК «Саламатты Қазақстан» на 2011-2015 годы». В докладе обсуждены роль модификации образа жизни, борьбы с основными





факторами риска и применения средств для профилактики сердечно-сосудистых заболеваний.

По-прежнему остается актуальной проблема ведения больных с артериальной гипертензией. Польза от устойчивого снижения повышенного давления у таких больных, несмотря на известные сложности в лечении (частая сопутствующая патология, возможность развития гипотензивных состояний), на сегодняшний день очевидна и доказана во многих исследованиях. В этой связи важно выбрать препарат с безопасным и оптимальным для больного профилем действия, не приводящим к развитию ортостатических реакций и улучшающим свойства эндотелия. Чаба Фаршанг (член Комитета по вопросам образования Европейского общества по артериальной гипертензии, Венгрия) познакомил гостей форума с рекомендациями Европейской ассоциации кардиологов и Европейского общества по терапии артериальной гипертензии, согласно которых в лечении АГ используют современные препараты, где действующие вещества с различным механизмом действия представлены в виде фиксированных комбинаций в одной лекарственной форме. В связи с тем что гипертоники принимают таблетированные формы, как правило, пожизненно, совмещение в одной таблетке нескольких действующих веществ делает прием более удобным для пациента.

Пока в Казахстане осваиваются уже известные мировому медицинскому сообществу технологии лечения сердечно-сосудистых заболеваний, наступает новая эпоха в применении имплантируемых устройств. На пленарном заседании Конгресса был прослушан доклад директора Академии медицинского образования (Германия) С. Брюкнер «Новая эпоха в применении имплантируемых устройств».

В прошлом кардиостимуляторы имплантировались исключительно для спасения жизни. Сегодня пациенты обретают новое качество жизни. Многие из них смогли вернуться к своей работе, ведут домашнее хозяйство, путешествуют и занимаются спортом. Иными словами, эти люди снова живут полноценной

жизнью. Современные системы электростимуляции можно адаптировать к любому сердечному нарушению. Для этого кардиостимулятор должен быть в состоянии опознавать работу сердца. Многие кардиостимуляторы могут автоматически подстраивать частоту посылаемых ими электрических импульсов к изменениям жизненных процессов в организме. В настоящее время созданы кардиостимуляторы на основе обширных исследований, модели отличаются передовой технологией, компактностью, безопасностью и легкостью.



– Мы должны обеспечивать безопасность больных, которым имплантированы приборы. В равной степени мы должны обеспечивать и комфорт нашим пациентам, а лечащему врачу – наилучший доступ к информации, – подчеркнула Сара Брюкнер.

Эксперт отметила, что в ближайшем будущем планируется создать стимуляторы беспроводными, незначительных размеров с целью доставки непосредственно в сердце с помощью катетера.

Ежегодно Министерство здравоохранения РК увеличивает финансирование на развитие отрасли, так что инновационные технологии станут более доступными нашим соотечественникам.

В рамках форума были проведены мастер-классы по





основным направлениям кардиологии и интервенционной кардиологии:

- «Транскатетерная симпатическая денервация почечных артерий в лечении больных с резистентной артериальной гипертензией» (Алимбаев С.А. – руководитель отдела интервенционной кардиологии и аритмологии Национального научного кардиохирургического центра, г. Астана);
- «Имплантации 3-х камерного кардиовертера-дефибриллятора с подключением функции домашнего мониторинга» (Ломидзе Н.Н. – старший научный сотрудник отделения хирургического лечения тахикардий Научного центра сердечно-сосудистой хирургии им. А.Н. Бакулева РАМН, г. Москва, Россия);
- «Рентгенэндоваскулярные методы лечения больных ИБС» (Стаферов А.В. – старший научный сотрудник отделения рентгенохирургических методов исследования и лечения заболеваний сердца и сосудов Научного центра сердечно-сосудистой хирургии им. А.Н. Бакулева РАМН, г. Москва, Россия).

В Казахстане наблюдается интенсивное развитие детской кардиологии: открываются новые клиники, увеличивается объем кардиохирургической помощи детям, внедряются новые технологии диагностики и лечения врожденных пороков сердца и нарушений ритма сердца. Значительный прогресс наблюдается в научных



исследованиях по артериальной гипертензии у детей и подростков, инфекционной патологии сердца т.д. Вместе с тем в детской кардиологии имеются и проблемы. Существует ряд сложных детских патологий, проведение операций которых в Казахстане невозможно, поэтому таких детей лечат за рубежом.

Также остро стоит вопрос о выделении квот, число которых с 32 сократилось до 9. Т.е. это девять врожденных патологий, которые в Казахстане не лечатся. В основном это онкологические и др. заболевания, которые лечат в России, Беларуси, Южной Корее, Израиле и Германии.

По вопросу получения квоты на госпитализацию дала разъяснение советник министра Р.К. Кабыкенова.



Детей с приобретенной патологией лечат в плановом порядке по коду госпитализации. Причем, медицинская помощь стала более доступной (время ожидания очереди на госпитализацию сократилось вдвое), а информация более прозрачной (в интернете на портале «Бюро госпитализации плановых больных» можно проследить продвижение очереди на госпитализацию). В экстренных случаях больного госпитализируют вне очереди.

Не менее остро стоит вопрос обеспеченности кадрами кардиологической службы Казахстана. В регионах наблюдается дефицит кардиологов, особенно в сельской местности, сообщила советник министра здравоохранения РК Раушан Кабыкенова.

– В Казахстане существует переизбыток кардиологов, работающих в стационарах – 15 процентов. Однако кардиологов первичного звена, терапевтов, врачей семейного типа не хватает. Дефицит практикующих в поликлиниках кардиологов составляет порядка 40 процентов, – добавил Салим Беркинбаев.

Специалисты отмечают, что одной из главных проблем остается неинформированность населения о симптомах БСК и пассивное отношение к профилактическим осмотрам.

«По артериальной гипертензии к нам обращаются уже на третьей стадии, а не на первой, когда легче предупредить развитие заболевания и лечить пациента. К сожалению, население еще не достаточно осознало всю важность профосмотров», – сказал директор ГКП «Областной кардиологический центр города Талдыкорган» Рахим Султанбеков.

По данным проведенных скрининговых обследований, в 2011 году выросла заболеваемость артериальной гипертензией на 13,3% по сравнению с 2010 годом, заболеваемость ишемической болезнью – на 13,4%, острого инфаркта миокарда – на 4%. Смертность от болезней системы кровообращения в 2011 году составила 308,8 случаев на 100 тыс. населения.

«Все это говорит о том, что у нас страдает амбулаторная служба, то есть организация здравоохранения. Поэтому необходимо усилить кардиологическую работу амбулаторного звена», – подчеркнула советник министра.

В рамках конгресса прошли сателлитные симпозиумы «Ангиангиальная терапия 2012 – расставим приоритеты», «Дислипидемии – проблема XXI века», «Современные аспекты аритмологии», «Простые ответы на сложные вопросы изолированной систолической АГ», «Лечение ОКС: фармакологические, клинические, фармакоэкономические аспекты».

Научная программа была насыщенной и включала широкий спектр тем, начиная от современных достижений интервенционной кардиологии и кардиохирургии до вопросов общественного здравоохранения и профилактики. Впервые в истории национальных мероприятий в конгрессе приняли участие целый ряд авторитетных



иностранных ученых, что является отражением политики деятельности Ассоциации кардиологов Казахстана, направленной на активную интеграцию с европейским и международным кардиологическим научным сообществом. В течение трех дней специалисты из Бельгии, Германии, Италии, Венгрии, Испании, России, Беларуси, Казахстана, Кыргызстана, Узбекистана и Украины обсуждали актуальные проблемы профилактики, снижения заболеваемости и смертности от болезней системы кровообращения, а также поделились результатами собственных исследований в области кардиологии, интервенционной кардиологии, кардиохирургии.

На секциях участники конгресса рассмотрели вопросы создания широкомасштабной сети доврачебных кабинетов, послеоперационной реабилитации, о привлечении молодых врачей – кардиологов в сельскую местность, о поднятии престижа специалистов первичного звена, усовершенствования профилактической кардиологии.

Приятно отметить, что часть научных докладов была представлена молодыми учеными по результатам собственных клинических и экспериментальных работ, причем многие из которых были доложены на Конгрессе впервые.

В образовательном блоке были представлены современные международные стандарты диагностики и лечения больных с патологией органов системы кровообращения. А делегаты обменялись опытом исследований в области кардиологии, интервенционной кардиологии и кардиохирургии.

Зарубежные коллеги отметили высокий уровень профессионализма казахстанских специалистов и обеспеченность учреждений медицинским оборудованием. В частности Николай Ломидзе (НЦ ССХ им. А.Н. Бакулева РАМН, г. Москва) отметил: «Я не первый раз в Казахстане и поражен уровнем оснащения казахстанских клиник. Кардиоцентр в Караганде не уступает лучшим зарубежным клиникам и обеспечен самыми современными инструментариями по аритмологии. Стоит только позавидовать казахстанским коллегам!».

Как отметили гости и участники конгресса, данный форум стал одним из значимых событий в области здравоохранения страны, т.к. проводимые конгрессы кардиологов не только освещают основные стратегические направления и приоритеты кардиологической службы, способствуют внедрению инновационных медицинских технологий в практическую кардиологию, содействуют повышению профессионального мастерства врачей-кардиологов, но и становятся площадкой для неформального общения коллег по кардиологической службе, тесного взаимодействия между представителями науки, образования и практики из разных стран.

На заключительном заседании Конгресса участникам форума были вручены сертификаты.

В рамках Конгресса была организована выставка современного кардиологического оборудования, изделий медицинского назначения, лекарственных препаратов и специализированных изданий, где желающие смогли познакомиться с последними достижениями отечественных и зарубежных компаний.



Конгресс завершил свою работу принятием резолюции.

Оргкомитет Конгресса с удовлетворением отметил, что IV Конгресс РК «Инновационные технологии – в практическую кардиологию» прошел на высоком профессиональном уровне, а профессор С.Ф. Беркинбаев выразил благодарность всем участникам, слушателям, гостям и помощникам форума, надеясь на дальнейшее плодотворное сотрудничество во имя сохранения «кардиологического» здоровья пациентов.

Подготовила Айгуль Рахметова



# РГП НА ПХВ «НИИ КАРДИОЛОГИИ И ВНУТРЕННИХ БОЛЕЗНЕЙ» МИНИСТЕРСТВА ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РЕСПУБЛИКИ КАЗАХСТАН



## Телефоны:

+7 727 233 00 83

+7 727 233 00 61

+7 727 267 68 54

+7 727 272 72 35

+7 727 279 76 64

+7 727 233 00 85

## Факс

+7 727 279 98 85

### Институт оказывает следующие виды медицинской помощи:

- высокоспециализированную медицинскую помощь;
- специализированную медицинскую помощь;
- Платные услуги.

### Форма предоставления медицинской помощи:

- стационарная;
- стационарозамещающая (ГОБМП и платно);
- консультативно-диагностические услуги аллергологическим больным.

Осуществляется консультация профессоров, кандидатов медицинских наук, врачей высшей категории.

### В структуре НИИК и ВБ функционируют:

- НКДЦ (Научно-консультативный диагностический центр) с дневным стационаром;
- эндоваскулярное отделение;
- отделение аритмологии и интервенционной кардиологии;
- отделение кардиологии, гастроэнтерологии, аллергологии, эндокринологии, ревматологии, неврологии;
- отделение лучевой, функциональной.
- ультразвуковой и эндоскопической диагностики;
- клинико-диагностическая лаборатория;
- физиотерапевтическое отделение;

### В клинике применяются современные новые технологии для диагностики и лечения больных кардиологического и терапевтического профилей:

- коронарография и стентирование, вентрикулография;
- денервация почечных артерий при стойкой артериальной гипертензии;
- радиочастотная абляция;
- имплантация электрокардиостимуляторов (одно-, двух-, трехкамерные, кардиовертер-дефибрилляторы, кардиовертер-дефибриллятор с сердечной ресинхронизирующей терапией);
- ш ЭКГ, ЭХОКГ, ЧПЭХОКГ, Стресс-ЭХОКГ, нагрузочные пробы (Тредмил тест, ВЭМ), ЧПЭС, СМАД, Холтер ЭКГ, АД;
- УЗИ сосудов головы и шеи;
- УЗИ-диагностика;
- эндоскопические исследования;
- ИФА, ПЦР, Аллергодиагностика, Спирография;
- Компьютерная томография с контрастированием

Адрес: г. Алматы, ул. Айтеке би, 120. E-mail: [ncvb@yandex.kz](mailto:ncvb@yandex.kz)



## Гидрогель для восстановления миокарда

Ученые из Калифорнийского университета Сан-Диего создали специальный гидрогель, который должен помочь восстановить миокард при его повреждении при инфаркте.

Данный гель создан из соединительной ткани, которая проходит сложный процесс обработки. Сначала ее просушивают специальным образом, после измельчают в порошок и только после этого преобразуют в жидкость. Под действием температуры человеческого тела, гель превращается в пористую субстанцию, которая помогает обеспечить реструктуризацию миокарда.

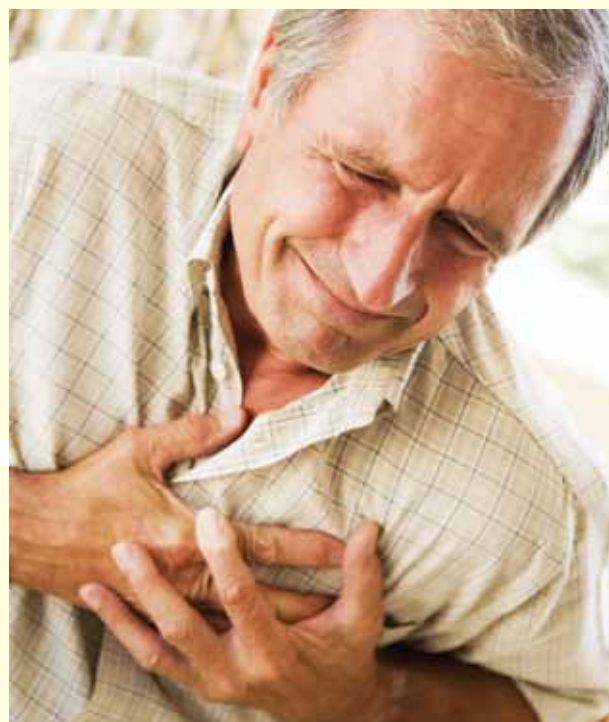
Это вещество подводится к поврежденному участку сердца при помощи катетера, потом вкалывается в сердечную мышцу, где и начинает «работать».

На данный момент исследования успешно прошли на животных. Считается, что это будет прорыв в

лечении инфаркта миокарда. На сегодняшний день существует метод реструктуризации тканей миокарда при помощи стволовых клеток, но этот метод очень дорог. В то время, как производство биологического геля обещает быть доступным.

Элизабет Корст, в своем интервью заявляет, что данная методика революционна и не имеет аналогов во всем мире.

*cardiolog.com.ua*



## На сердечную функцию оказывает влияние ген предрасположенности к раку степени BRCA1

Канадскими исследователями было обнаружено, что ген BRCA1, который прямолинейно ассоциируется с риском рака яичников и молочной железы, очень важный регулятор функционирования сердца, по крайней мере, у обычных мышей, и в связи с этим, может стать совершенно новой терапевтической целью для качественного лечения сердечной недостаточности.

Полученные выводы имеют особое значение также для людей с мутациями степени BRCA1 и BRCA2, которые прямолинейно ассоциируются с существен-

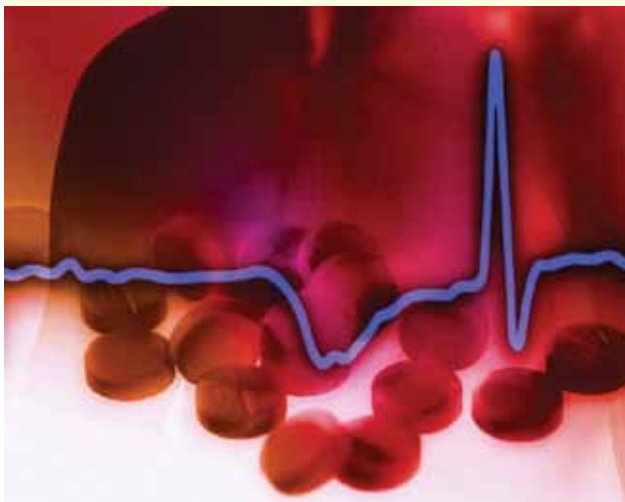
ным повышенным риском рака молочной железы и яичников, означая также повышенный риск работы сердца.

Учеными было обнаружено, что мыши с соответствующими мутациями BRCA1/2 имели более тяжелые инфаркты миокарда, нежели мыши без такого рода мутаций, и в результате – в 3-5 раз выше нормы смертности, в ощутимой степени из-за стремительного развития сердечной недостаточности.

Итоги могут объяснить совсем недавние наблюдения относительно того, что у прямых носителей мутации BRCA1/2 риск смерти, без прямой связи с онкологическими заболеваниями, значительно повышен, в частности в пожилом возрасте.

Пациенты, которые подвергаются химиотерапии, и имеют мутации BRCA1 и 2, более восприимчивы к кардиотоксическим эффектам данного лечения, нежели все другие онкологические больные. У мышей с постоянными мутациями на фоне введения доксорубина сердечная недостаточность повысилась в 2 раза.

Онколог Кристина Брезден-Масли предполагает, что полученные итоги заставляют думать про специфические режимы химиотерапии у пациентов, которые являются носителями мутации BRCA.





# Каптоприл

Способ применения и дозы

Начальная доза составляет по 12,5 мг утром и вечером (т.е. по 1 таблетке Каптоприла ШТАДА). Если с помощью этой дозы не удается достичь нормализации артериального давления, дозу можно повысить до 25 мг 2 раза в сутки, или по 50 мг 1 раз в сутки. Интервал между повышением дозы не должен быть менее трех недель. Поддерживающая доза составляет, как правило, 50 мг, максимальная доза - 150 мг в сутки.

## Способ применения и дозы

Каптоприл можно применять в качестве дополнительного лекарственного средства к существующей терапии диуретиками и бета-блокаторами. Начальная доза составляет по 6,25 мг утром и вечером (т.е. по 1/2 таблетки Каптоприла ШТАДА). Повышение дозы можно осуществлять только постепенно, в зависимости от индивидуальной реакции пациента на проводимую терапию. Поддерживающая доза составляет, как правило, 25-75 мг в сутки. В отдельных случаях необходимой может оказаться максимальная доза 150 мг в сутки.

**Дозировка у пожилых и пациентов с почечной недостаточностью**

Начальная доза составляет по 6,25 мг утром и вечером (т.е. по 1/2 таблетки Каптоприла ШТАДА), поддерживаемая доза составляет, как правило, 25-50 мг капторприла в сутки. Максимальная доза составляет 100 мг в сутки.

**Дозировка при умеренной почечной недостаточности и тяжелой почечной недостаточности**

Начальная доза составляет по 6,25 мг утром и вечером (т.е. по 1/2 таблетки Каптоприла ШТАДА), поддерживающая доза составляет, как правило, 25-50 мг капторприла в сутки. Максимальная доза составляет 75 мг в сутки.

**Дозировка при острой почечной недостаточности**

Побочные действия

Указанное количество расходуется на два дня при приеме 1 таблетки Каптоприла ШТАДА. Если с помощью этой дозы не удается достичь нормализации артериального давления, дозу можно повысить до 25 мг 2 раза в сутки, или по 50 мг 1 раз в сутки. Интервал между повышением дозы не должен быть менее трех недель. Поддерживающая доза составляет, как правило, 50 мг, максимальная доза - 150 мг в сутки.

Каптоприл можно применять в качестве дополнительного лекарственного средства к существующей терапии диуретиками и бета-блокаторами. Начальная доза составляет по 6,25 мг утром и вечером (т.е. по 1/2 таблетки Каптоприла ШТАДА). Повышение дозы можно осуществлять только постепенно, в зависимости от индивидуальной реакции пациента на проводимую терапию. Поддерживающая доза составляет, как правило, 25-75 мг в сутки. В отдельных случаях необходимой может оказаться максимальная доза 150 мг в сутки.

Каптоприл можно применять в качестве дополнительного лекарственного средства к существующей терапии диуретиками и бета-блокаторами. Начальная доза составляет по 6,25 мг утром и вечером (т.е. по 1/2 таблетки Каптоприла ШТАДА). Повышение дозы можно осуществлять только постепенно, в зависимости от индивидуальной реакции пациента на проводимую терапию. Поддерживающая доза составляет, как правило, 25-75 мг в сутки. В отдельных случаях необходимой может оказаться максимальная доза 150 мг в сутки.

Каптоприл можно применять в качестве дополнительного лекарственного средства к существующей терапии диуретиками и бета-блокаторами. Начальная доза составляет по 6,25 мг утром и вечером (т.е. по 1/2 таблетки Каптоприла ШТАДА). Повышение дозы можно осуществлять только постепенно, в зависимости от индивидуальной реакции пациента на проводимую терапию. Поддерживающая доза составляет, как правило, 25-75 мг в сутки. В отдельных случаях необходимой может оказаться максимальная доза 150 мг в сутки.

Каптоприл можно применять в качестве дополнительного лекарственного средства к существующей терапии диуретиками и бета-блокаторами. Начальная доза составляет по 6,25 мг утром и вечером (т.е. по 1/2 таблетки Каптоприла ШТАДА). Повышение дозы можно осуществлять только постепенно, в зависимости от индивидуальной реакции пациента на проводимую терапию. Поддерживающая доза составляет, как правило, 25-75 мг в сутки. В отдельных случаях необходимой может оказаться максимальная доза 150 мг в сутки.

# ШТАДА

Каптоприл

Лекарственная форма

Каптоприл

Каптоприл

Каптоприл

Каптоприл

Каптоприл

Каптоприл

Каптоприл

Каптоприл

Каптоприл

Каптоприл

Каптоприл

Каптоприл

Каптоприл

Каптоприл

Каптоприл

Каптоприл

Каптоприл

Каптоприл

Каптоприл

Каптоприл

Каптоприл

Каптоприл

Каптоприл

Каптоприл

Каптоприл

Каптоприл

Каптоприл

Каптоприл

Каптоприл

Каптоприл

Каптоприл

Каптоприл

Каптоприл

Каптоприл

Каптоприл

Каптоприл

Каптоприл

Каптоприл

Каптоприл

Каптоприл

# Каптоприл ШТАДА®

Каптоприл



- артериальная гипертензия

- хроническая сердечная недостаточность

## ПОМОЩЬ ПРИ ГИПЕРТОНИЧЕСКОМ КРИЗЕ



30 таблеток

Каптоприл ШТАДА®

25 мг

30 таблеток

Каптоприл ШТАДА®

50 мг

Каптоприл ШТАДА®

Каптоприл ШТАДА®

12,5 мг

Каптоприл ШТАДА®

Каптоприл ШТАДА®

Каптоприл ШТАДА®

Каптоприл ШТАДА®

Каптоприл ШТАДА®

Каптоприл ШТАДА®

Каптоприл ШТАДА®

Каптоприл ШТАДА®

Каптоприл ШТАДА®

Каптоприл ШТАДА®

Каптоприл ШТАДА®

Каптоприл ШТАДА®

Каптоприл ШТАДА®

Каптоприл ШТАДА®

Каптоприл ШТАДА®

Каптоприл ШТАДА®

Каптоприл ШТАДА®

Каптоприл ШТАДА®

РК-ЛС-5N 010514 от 14.12.2007

РК-ЛС-5N 010515 от 14.12.2007

РК-ЛС-5N 010516 от 14.12.2007

Разрешение № 3567 от 31.07.2012 г.

STADA

STADA

STADA

STADA

STADA

STADA

STADA

STADA

STADA

STADA

STADA

Представительство ОАО

«Нижегородский химико-фармацевтический завод» в РК

г. Алматы, мкр. Хан Танири, 55 Б. тел. 269-16-23, 269-16-33

Перед назначением и применением внимательно изучите инструкцию

инструкцию



## На сердце ощутимо влияет и «обретение форм» и потеря формы

Потеря спортивной формы, и набор лишнего веса наносит вред сердцу, но, в равной мере избегая обеих проблем, можно основательно защитить его от болезней. К этому выводу пришли авторы одного из последних исследований.

Осматривая 3148 взрослых здоровых людей, американскими учёными было установлено, что те из них, кто хотя бы старался поддерживать физическую форму, были менее склонными к артериальной гипертонии, а также повышению уровня холестерина и иным факторам риска сердечно-сосудистых заболеваний. ССЗ также намного меньше грозили тем, кто систематически поддерживал собственный нормальный вес, а не постепенно полнел с годами. Это звучит знакомо, новое в данном исследовании то, что каждый отдельный фактор – сохранение физической формы и поддержание веса – имеет особое значение для сердца по отдельности. В том случае, если вы занимаетесь спортом, вы набираете меньше веса, если вы ничего не делаете, но не полнеете – это тоже хорошо. То есть, защитить собственное сердце от болезней не так уж и трудно. В начале описываемого исследования 3148 участникам было немного больше 40 лет. За 6 лет постоянных наблюдений у них ощутимо повысилось артериальное давление, а также вырос уровень холестерина, развился сильный метаболический синдром. Однако, у людей, которые в это время активно поддерживали или же улучшили собственную физическую форму, риск повышения АД, а также уровня холестерина был примерно на 26-30% ниже, в свою очередь риск метаболического синдрома – в целом на 42-52% ниже, нежели у тех людей, кто решил забросить спорт.

Схожая картина была отмечена и в отношении лишнего веса: с возрастанием жировых отложений на 1%, относительная вероятность получить в награду факторы риска ССЗ увеличились на 3-8%. Однако при всем этом люди, которые набирали вес, но сохраняли спортивную форму, оставались более здоровыми, нежели те, кто ощущимо полнел и даже не пытался заниматься спортом.

Вывод: если вы очень активный человек, старайтесь сохранить свою активность, даже если стрелки весов не падают вниз, – всё равно вы работаете на пользу самому себе и сердцу. Однако можно совсем немного увеличить нагрузку, но только если вам это по силам.

Если вы вполне здоровы, но ведёте исключительно сидячий образ жизни, нужно начать делать хотя бы совсем немного упражнений – прогулки быстрым шагом. Люди, которые ведут пассивный образ жизни, получают самый большой эффект и в самые краткие сроки, если станут активно двигаться.

Результаты данного исследования были предоставлены в «Журнал Американской коллегии кардиологов».

*cardiopracitic.com.ua*

## Физические тренировки уменьшают симптомы депрессии у больных сердечной недостаточностью

В рандомизированном исследовании HF-ACTION было показано, что регулярные физические тренировки у пациентов с сердечной недостаточностью приводит к уменьшению депрессии.

В этом исследовании были рандомизированы более 2300 стабильных пациентов с сердечной недостаточностью II-IV функционального класса, которым проводили программу аэробных физических нагрузок под контролем врача или только стандартную терапию. Физические тренировки привели к значительному улучшению показателей качества жизни, но не оказывали влияния на выживаемость и частоту госпитализаций. Депрессию оценивали по шкале Бека (Beck Depression Inventory II). У 28% пациентов индекс по этой шкале превышал 14, что указывало на наличие клинически значимой депрессии. В основной группе индексы BDI-II были ниже, чем в контрольной группе, как через 3, так и 12 месяцев. Следует отметить, что абсолютный эффект физических тренировок на депрессию был небольшим.

*JAMA 2012; 308:465-474*





# Анкета читателя научно-практического журнала «Человек и Лекарство-Казахстан» Кардиология. Ревматология

Заполнив данную анкету, Вы получаете подписку  
на 2013 год **БЕСПЛАТНО!**

(заполнение каждой графы **ОБЯЗАТЕЛЬНО**)

Подписной индекс – 74537

Анкету передать медицинскому представителю  
Представительства компании «Хоффманн-Ля Рош Лтд.» в Казахстане

Фамилия .....

Имя .....

Отчество .....

Организация .....

Должность .....

Специализация .....

Телефон рабочий .....

Телефон мобильный .....

Телефон домашний .....

E-mail .....

## Почтовый адрес

Индекс..... Город.....

Улица..... Дом..... Квартира .....

## Научный партнер



# НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ ТЕМАТИЧЕСКИЙ ЖУРНАЛ «ЧЕЛОВЕК И ЛЕКАРСТВО – КАЗАХСТАН»\*

## ТЕМАТИЧЕСКОЕ ИЗДАНИЕ ДЛЯ ПРАКТИКУЮЩИХ ВРАЧЕЙ

Журнал освещает современные подходы в диагностике, лечении, профилактике заболеваний, результаты научных исследований, оригинальные статьи, лекции, литературные обзоры, интервью с видными деятелями медицины.

Журнал имеет практическую направленность и публикует статьи ведущих специалистов Казахстана и СНГ, лидеров мнения, освещающих актуальные проблемы клиники, диагностики и лечения широкого круга нозологий, оптимальные на сегодняшний день алгоритмы диагностики и терапии внутренних болезней.



### ИЗДАНИЯ 2013 ГОДА:

**АПТЕКИ КАЗАХСТАНА** (1 журнал/квартал)

**КАРДИОЛОГИЯ. РЕВМАТОЛОГИЯ** (2 журнала/год)

**ГАСТРОЭНТЕРОЛОГИЯ. ГЕПАТОЛОГИЯ** (2 журнала/год)

**НЕВРОЛОГИЯ. ПСИХИАТРИЯ** (2 журнала/год)

**ЭНДОКРИНОЛОГИЯ. ТИРЕОДОЛОГИЯ** (2 журнала/год)

**ПУЛЬМОНОЛОГИЯ. АЛЛЕРГОЛОГИЯ** (2 журнала/год)

**ПЕДИАТРИЯ** (2 журнала/год)

\* Журнал зарегистрирован в Министерстве связи и информации РК. Свидетельство №12055–Ж



# V МЕЖДУНАРОДНЫЙ КОНГРЕСС – 2012

## ЧЕЛОВЕК И ЛЕКАРСТВО – КАЗАХСТАН

**24-25 октября г. Алматы**

ул. Тимирязева, 42,

Атакент, Дом приемов «Бакшасарай»

**26 октября г. Шымкент**

ул. А.Аскарова, 45,

Областной театр оперы и балета

**Направления Конгресса:**

кардиология, пульмонология,  
антибиотикотерапия, гастроэнтерология,  
неврология, педиатрия, дерматология

Ведущие  
ученые  
Казахстана,  
России,  
Украины

**Лекции, мастер-классы,  
круглые столы, симпозиумы**

Генеральный спонсор





## Физические нагрузки снижают сердечно-сосудистую и общую смертность у больных сахарным диабетом

По данным проспективного когортного исследования и мета-анализа 12 предыдущих исследований, у больных сахарным диабетом даже умеренные регулярные физические нагрузки снижают риск смерти на 38% [1].

В проспективное исследование были включены 5859 пациентов в возрасте от 35 до 70 лет с сахарным диабетом. Физические нагрузки ассоциировались с пониженным риском смерти от сердечно-сосудистых заболеваний и от любых причин. Риск смерти был самым низким у пациентов, выполнявших умеренные нагрузки (отношение шансов смерти от любых причин 0,62 и отношение шансов смерти от сердечно-сосудистых заболеваний 0,51). Кроме того, авторы провели мета-анализ 12 предыдущих проспективных исследований. Высокие нагрузки по сравнению с низкими ассоциировались со снижением риска смерти от любых причин на 40%. Таким образом, регулярные физические нагрузки значительно снижают риск смерти у боль-



ных сахарным диабетом. Следует отметить, что пациенты с сахарным диабетом не всегда выполняют программу физических тренировок. Необходимо изучение факторов, которые могут способствовать улучшению образа жизни у таких больных.

[archinte.jamanetwork.com/journal.aspx](http://archinte.jamanetwork.com/journal.aspx).

## THAOS – регистр больных транстиретиновым амилоидозом

Транстиретиновый амилоидоз – это редкое системное заболевание, которое часто остается не диагностированным и характеризуется неблагоприятным прогнозом.



Выделяют две формы транстиретинового амилоидоза – наследственный (старое название – семейный нейропатический амилоидоз) и дикого типа (старческий системный амилоидоз или старческий амилоидоз сердца). THAOS (TranstHyretin Amyloidosis Outcome Survey) – это регистр больных транстиретиновым амилоидозом, целью которого является изучение особенностей заболевания в различных географических регионах и эффективности и безопасности его лечения. В 2007-2012 гг. в регистр были включены 1316 пациентов с 19 странами, прежде всего Португалии, США, Италии, Франции, Бразилии и Японии. У 108 из 1219 пациентов с подтвержденным диагнозом выявлен транстиретиновый амилоидоз дикого типа, у 1116 – вариантный амилоидоз. Выделена 51 мутация, среди которых чаще всего встречалась Val30Met (75%).

Неврологические проявления преобладали у 50% пациентов, кардиологические – у 26%. У остальных пациентов наблюдался смешанный фенотип. Поражение сердца характеризовалось симметричным утолщением миокарда левого желудочка, нормальным диастолическим объемом левого желудочка и небольшим снижением фракции выброса.

[www.cardiosite.info](http://www.cardiosite.info)

# Инструкция по медицинскому применению лекарственного средства **ОНСАРТ ПЛЮС**

## УТВЕРЖДЕНА

Приказом председателя Комитета контроля медицинской и фармацевтической деятельности Министерства здравоохранения Республики Казахстан от 21.05.2010 г. №285

## Торговое название

Онсарт Плюс

## Международное непатентованное название

Нет

## Лекарственная форма

Таблетки, 16/12,5 мг

## Состав

Одна таблетка содержит

активные вещества: кандесартана цилексетил 16 мг

гидрохлортиазид 12,5 мг,

вспомогательные вещества: крахмал кукурузный, крахмал прежелатинизированный, кремния диоксид коллоидный (аэрозоль 200), лактозы моногидрат, кальция карбоксиметилцеллюлоза, полиэтилен-гликоль микронизированный (PEG 8000), железа (III) оксид красный (Е 172), железа (III) оксид желтый (Е 172), гидроксиметилцеллюлоза (НРС-М), магния стеарат.

## Описание

Таблетки розового цвета, эллиптической формы с риской на обеих сторонах.

## Фармакотерапевтическая группа

Ангiotензина II антагонисты в комбинации с диуретиками.

Код АТC C09DA06

## Фармакологические свойства

### Фармакокинетика

Одновременное назначение гидрохлортиазида с ингибиторами рецепторов ангиотензина II не влияет на фармакокинетику друг друга. Кандесартана цилексетил после перорального приема быстро и полностью гидролизруется в слизистой оболочке пищеварительного тракта до биоактивного вещества - кандесартана. После перорального приема Онсарта Плюс абсолютная биодоступность кандесартана составляет 15%, а максимальная концентрация препарата в крови регистрируется через 3-4 ч. Одновременный прием пищи не влияет на биодоступность препарата. Уровень связывания с белками плазмы очень высокий (> 99%). Объем распределения кандесартана составляет 0,13 л/кг. Проникает через плацентарный барьер, не проникает через ГЭБ. Незначительное количество кандесартана метаболизируется в печени при участии цитохрома P450CYP2C в неактивный метаболит CV15959. Период полувыведения препарата составляет 9 ч и не зависит от дозы препарата. Кандесартан выделяется, главным образом, в неизменном виде. 33% препарата экскретируется с мочой и 67% - с фекалиями. Гипотензивный эффект развивается постепенно и сохраняется до 24 ч. Почечный клиренс составляет 0,19 мл/мин/кг. После продолжительного введения кандесартана площадь под кривой «концентрация-время» и медленная фаза возрастает на 40% и больше у больных с нарушенной функцией почек и существенно не изменяется при нарушении функции печени. Величина максимальной концентрации в крови возрастает у больных пожилого возраста (65 лет и старше) сравнительно с этим показателем у больных 40 лет и младше при приеме разовой дозы препарата и при длительном лечении.

Гидрохлортиазид хорошо всасывается в пищеварительном канале, биодоступность составляет 65-75%, прием пищи незначительно повышает абсорбцию, максимальная концентрация в плазме крови достигается через 1,5-3 ч после приема, связывание с белками плазмы составляет 40-70%. Гидрохлортиазид почти не метаболизируется в организме и выводится, главным образом, в неизменном виде. Экскреция из плазмы крови имеет двухфазный характер: период полувыведения в начальной фазе составляет 2 ч, в терминальной фазе (через 10-12 ч после приема) - 10 ч. Гидрохлортиазид экскретируется почками. Гидрохлортиазид проникает через плацентарный барьер, ухудшает кровоснабжение плаценты и выделяется в грудное молоко. При почечной недостаточности возможна кумуляция.

### Фармакодинамика

Онсарт Плюс является комбинацией непептидного селективного блокатора АТ1-рецепторов ангиотензина II - кандесартана, который содержится в лекарственной форме в виде пролекарства (кандесартана цилексетил) и тиазидного диуретика - гидрохлортиазида. Вследствие блокады АТ1-рецепторов предотвращается развитие эффектов ангиотензина II. Это приводит к снижению повышенного артериального давления, общего периферического сосудистого сопротивления, повышается почечный кровоток, скорость клубочковой фильтрации, компенсаторно повышается активность ренина плазмы, концентрация ангиотензина I и II. Кандесартан как селективный антагонист рецепторов ангиотензина II не влияет на метаболизм брадики-

нина и других пептидов, поэтому препарат хорошо переносится больным. Прием препарата один раз в сутки обеспечивает эффективное снижение артериального давления на протяжении 24 часов, при этом «конечный/пиковый» коэффициент (Т/Р) кандесартана составляет 80%. Кандесартан предотвращает и способствует регрессии гипертрофии левого желудочка у больных с артериальной гипертензией. Гидрохлортиазид - тиазидный диуретик. Механизм диуретического действия гидрохлортиазида заключается в уменьшении реабсорбции натрия и хлора в равных количествах, главным образом в дистальных почечных канальцах. Диуретическое действие гидрохлортиазида снижает объем плазмы с дальнейшим повышением активности ренина в плазме крови, повышением секреции альдостерона, увеличением экскреции калия с мочой и снижением уровня калия в сыворотке. Одновременное применение кандесартана и гидрохлортиазида компенсирует потери калия, обусловленные приемом последнего. Диуретический эффект гидрохлортиазида наблюдается через 2 ч после приема, максимальное диуретическое действие достигается через 4 ч и продолжается приблизительно 12 часов.

### Показания к применению

- артериальная гипертензия

- хроническая сердечная недостаточность

### Способ применения и дозы

Онсарт Плюс применяется для лечения пациентов с артериальной гипертензией в случае неэффективности монотерапии кандесартаном или гидрохлортиазидом.

Рекомендованная начальная и поддерживающая доза препарата для взрослых составляет 1 таблетку 16/12,5 мг 1 раз в сутки независимо от приема пищи. Для пациентов, у которых начальная доза не приводит к желаемому терапевтическому эффекту, доза препарата должна быть увеличена до 32/12,5 мг 1 раз в сутки.

Максимальная разовая доза - 16/12,5 мг 1 раз в сутки.

Максимальная суточная доза - 32/12,5 мг 1 раз в сутки.

Доза и продолжительность курса лечения устанавливается врачом индивидуально.

### Побочные действия

- головная боль, головокружение, тахикардия, сонливость, бессонница
- депрессия
- нарушение зрения
- судороги
- боль в груди, сухой кашель, инфекции дыхательных путей
- сухость во рту, рвота, боль в желудке, метеоризм, диарея, запор
- внутрипеченочный холестаз, желтуха
- гематурия, нарушение функции почек
- гипотензия, постуральная гипотензия, аритмии
- периферические отеки
- лейкопения, агранулоцитоз, тромбоцитопения, нейтропения, апластическая анемия, гемолитическая анемия
- гипонатриемия, гипокалиемия, гиперурикемия, гипергликемия, гиперкальциемия, гиперхолестеринемия, гипертриглицеридемия
- фоточувствительность
- импотенция
- сыпь, крапивница, кожный зуд
- боли в спине, артралгии, миалгии

### Противопоказания

- повышенная чувствительность к компонентам препарата
- тяжелые нарушения функции печени и/или холестаза
- тяжелые нарушения функции почек (клиренс креатинина < 30 мл/мин),
- трансплантация почек в анамнезе
- двусторонний стеноз почечных артерий, стеноз артерии единственной почки
- хроническая сердечная недостаточность, стеноз аортального и митрального клапана
- гиповолемия, гиперкалиемия
- детский и подростковый возраст до 18 лет
- беременность и лактация

### Лекарственные взаимодействия

При одновременном применении с алкоголем, барбитуратами и опиатами возможно развитие ортостатической гипотензии. Одновременное применение с пероральными антидиабетическими препаратами и инсулином требует коррекции дозы антидиабетических препаратов. При одновременном применении с другими антигипертензивными средствами может наблюдаться аддитивный гипотензивный эффект или потенцирование действия. Одновременное применение с кортикостероидами, калийвыводящими диуретиками, слабительными средствами, АКГТ, амфотерицином, карбеноксаломом, бензилпенициллинами натрия может привести к гипокалиемии. При одновременном при-

менении с миорелаксантами возможна пролонгация действия миорелаксантов. Одновременное применение Онсарта Плюс с препаратами лития не рекомендовано из-за того, что диуретики снижают почечный клиренс лития и, таким образом, повышают риск литиевой интоксикации. При одновременном применении с нестероидными противовоспалительными средствами возможно снижение антигипертензивного действия Онсарта Плюс. Препараты, содержащие кальций повышают уровень кальция в крови; калийсберегающие диуретики и препараты калия могут привести к гиперкалиемии. Дофаминиметики и леводопа могут привести к гипотензии. При одновременном применении с дигоксином возможно повышение концентрации последнего в крови, возникновение гипокалиемии, гипомагниемии. Сочетание с амиодароном и другими протаритмическими средствами может привести к нарушению уровня калия. Холестерамины и холестипол ослабляют всасывание гидрохлортиазида. При одновременном применении Онсарта Плюс с антикоагулянтами возможно снижение их эффекта, с симпатомиметиками - усиление их действия. Тиазидные диуретики могут привести к повышению уровня кальция в сыворотке крови при отсутствии известных нарушений обмена кальция.

### Особые указания

У пациентов с возможной дегидратацией и дефицитом солей в организме на начальном этапе терапии может наблюдаться симптоматическая гипотензия; такие пациенты должны находиться под наблюдением врача. Терапия Онсартом Плюс может привести к снижению толерантности глюкозы. Онсарт Плюс необходимо с осторожностью назначать пациентам с нарушенной функцией печени, поскольку даже незначительные изменения водно-электролитного баланса могут вызвать печеночную кому. Следует отметить, что прием Онсарта Плюс может повысить чувствительность больных пожилого возраста к антигипертензивным средствам. У больных, которые проходят тиазидную терапию, прием Онсарта Плюс может привести к обострению подагры и гиперурикемии. Гиперкальциемия может быть признаком скрытого гипертиреоза, поэтому следует прекратить прием Онсарта Плюс из-за содержания тиазида перед проведением анализов функции паращитовидной железы. При приеме Онсарта Плюс у больных могут возникнуть нарушения липидного обмена (гиперхолестеринемия, гипертриглицеринемия), обострение системной красной волчанки. С осторожностью назначают препарат больным панкреатитом и после симпатэктомии.

Особенности влияния лекарственного средства на способность управления транспортными средствами и работы с механизмами

С осторожностью применять у лиц, деятельность которых связана с механизмами или управлением движущимися средствами, в связи с возможностью появления головокружения и повышенной усталости.

### Передозировка

Симптомы - усиление побочных эффектов.

Лечение - симптоматическое.

### Форма выпуска и упаковка

По 14 таблеток в контурной ячейковой упаковке. По 2 контурные ячейковые упаковки вместе с инструкцией по медицинскому применению на государственном и русском языках помещают в пачку из картона.

### Условия хранения

Хранить в сухом, защищенном от света месте, при температуре не выше +25°С. Хранить в недоступном для детей месте!

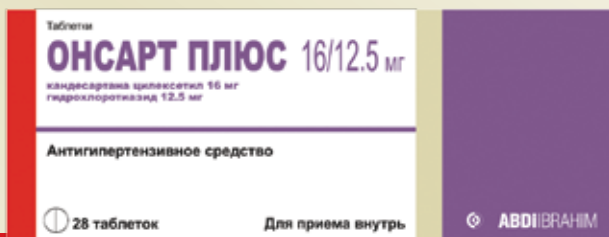
### Срок хранения

2 года. Не применять по истечении срока годности указанного на упаковке

Условия отпуска из аптек По рецепту

### Производитель

«АБДИ ИБРАХИМ Илал Санайи ве Тиджарет Аноним Ширкети» Решитпаша Мах, Эски Буякдере Джаддеси, №4, Маслак, 34467, Стамбул Турция  
Тел: + 90 (212) 354 18 00  
Факс: + 90 (212) 286 10 37  
web: [www.abdiibrahim.com.tr](http://www.abdiibrahim.com.tr)





## Утренний кофе может снижать боли в шее и суставах

Ученые Норвежского национального института охраны труда и сотрудники больницы при Университете Осло обнаружили, что одна чашка кофе, выпитая перед работой, способна смягчить физическую боль.

Выводы специалистов получены из результатов эксперимента с участием 48 добровольцев (из которых 22 были с хроническими болями в шее и плечах, а остальные были здоровы), ежедневно около полутора часов интенсивно работающих (без перерыва) за компьютером (в процессе работы использовалась только мышь). Такая



работа, зачастую приводит к образованию боли в районе шеи и плечевых суставов. Таким образом, эксперты установили, что 19 человек, ежедневно пивших кофе, перед тем как сесть за работу на компьютере, в течение полутора часов не испытывали болевых ощущений по сравнению с 29 участниками, которые не пили напиток. Степень боли была оценена с помощью специальной таблицы. Результаты опыта показали, что кофе значительно

облегчает физическую боль, но при этом не снимает ее полностью. Скорее всего кофеин является хорошим анестетиком при мышечной боли, в то время как общего анестезирующего эффекта на организм он не оказывает, – предположили авторы эксперимента.

## Медики учатся лечить ревматоидный артрит, делая пациентам инъекции их собственных клеток

В Университете Ньюкасла (Великобритания) проходят клинические испытания нового метода лечения ревматоидного артрита. Пациентам делают уколы их собственных иммунных клеток, что позволяет уменьшить интенсивность болей в коленях. Медики испытывают в реальности теорию о том, что такие инъекции способны перепрограммировать иммунную систему больных артритом, которая по ошибке атакует здоровую ткань организма – особенно те клетки, из которых состоят хрящи и оболочка суставов.

В результате аутоиммунных нарушений у больных ревматоидным артритом возникают отеки и пульсирующие боли. Со временем суставы деформируются и разрушаются. В отличие от остеоартроза, считающегося старческим недугом, ревматоидный артрит угрожает людям всех возрастов. Обычно поражаются руки, ноги и запястья, но и другие части тела могут ждать неприятности.

Причина заболевания до сих пор не выяснена, но есть мнение, что ревматоидный артрит вызывается каким-то вирусом, запускающим работу иммунной системы против собственного хозяина. Исцеления от такого артрита также не существует – лишь симптоматическое лечение, снижающее воспаление в суставах, облегчающее боли и замедляющее разрушение суставной ткани.

Дабы замедлить развитие болезни, используются лекарства, понижающие силу иммунных атак. В число их побочных эффектов входят тошнота, диарея, язвы полости рта, облысение и сыпь.

Новый метод терапии нацелен на борьбу с недугом на его ранних стадиях, при этом производится «переобучение» иммунной системы с помощью дендритных клеток пациента. Функция этих клеток – «патрулирование» организма в поисках патогенов (бактерий и вирусов). Но не только. Как показало недавнее исследование, проведенное в Нью-Йоркском университете Рокфеллера, дендроциты еще и предотвращают атаки иммунных клеток на здоровую ткань. Поэтому эксперты верят в то, что одной из причин артрита может быть ослабление дендритных клеток или уменьшение их количества.

Опыты на животных показали, что сокращение числа дендроцитов ведет к развитию аутоиммунных заболеваний. Поэтому с дефицитом дендритных клеток ученые склонны связывать и такие заболевания, как рассеянный склероз и язвенный колит.

Медики из университета Ньюкасла берут дендритные клетки пациентов из их собственной крови и вводят их непосредственно в болезненные коленные суставы. Пока что в эксперименте участвуют 12 граждан Британии. Девятерым вкололи дендроциты, троим (контрольная группа) – чистый физраствор. У всех измеряют симптомы на 7, 14 и 91-й день после инъекции. Если лечение даст результаты, можно будет говорить о новом методе предупреждения развития аутоиммунных заболеваний. К сожалению, инъекции дендритов чудесами не являются и восстановить уже поврежденные участки суставов не могут.

[rheumatology.org.ua](http://rheumatology.org.ua)





ПРАВИТЕЛЬСТВО ГОРОДА МОСКВЫ  
ДЕПАРТАМЕНТ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ

## МОСКОВСКИЙ МЕЖДУНАРОДНЫЙ ФОРУМ КАРДИОЛОГОВ 26–28 марта 2013 г, г. Москва

### ИНФОРМАЦИОННОЕ ПИСЬМО

#### Уважаемые коллеги!

Приглашаем вас принять участие в Московском Международном Форуме Кардиологов, который состоится по инициативе департамента здравоохранения 26–28 марта 2013 г в г. Москве, в Новом здании Президиума Российской академии наук по адресу: Ленинский проспект, 32А; проезд: ст. метро «Ленинский проспект».

#### Тематика конгресса

Совершенствование организации помощи кардиологическим больным  
Неотложная и скорая помощь при сердечно-сосудистых заболеваниях  
Диспансеризация кардиологических больных  
Профилактика сердечно-сосудистых заболеваний на популяционном и индивидуальных уровнях  
Новые медицинские технологии в лечении и профилактике кардиологических больных  
Интервенционная кардиология и хирургические методы лечения сердечно-сосудистых заболеваний  
Проблемы реабилитации кардиологических больных

Научная программа ФОРУМА включает лекции, пленарные заседания, научные симпозиумы, секционные заседания, стендовые доклады и школы для практикующих врачей с участием российских и международных экспертов.

Полная научная программа размещается на официальном сайте международного Форума за 1,5–2 месяца до начала мероприятия.

Информация о Московском международном форуме кардиологов размещена на официальном сайте Форума [www.cardioproggress.ru](http://www.cardioproggress.ru), а также на сайтах партнеров: [www.rosradio.ru](http://www.rosradio.ru), [www.internist.ru](http://www.internist.ru), [www.esculap-med.ru](http://www.esculap-med.ru).

#### Тезисы

**Стоимость опубликования одних тезисов** (одна работа) – 400 руб. (сумма не включает стоимость сборника тезисов). Все суммы включают НДС.

**От оплаты за публикацию тезисов освобождаются председатели всех научных симпозиумов.**

**ВНИМАНИЕ! Почтовые денежные переводы в качестве оплаты НЕ ПРИНИМАЮТСЯ!**

**Реквизиты для перечисления средств для публикации тезисов:**

**Фонд содействия развитию кардиологии «Кардиопрогресс».** 127106, Москва, Гостиничный проезд, 6, 2, оф. 213, ИНН/КПП 7715491092/771501001  
ОГРН 1127799005179

Банковские реквизиты: р/с № 40703810938120000359 в ОАО «Сбербанк России» г. Москва, БИК 044525225, к/с 30101810400000000225

**Пожалуйста, указывайте в квитанции назначение**

**платежа.** Например: взнос за публикацию тезисов Иванова И.И. в материалах Московского Международного Форума Кардиологов 2013.

**ВНИМАНИЕ!** Тезисы должны быть получены Оргкомитетом до 15 февраля 2013 г. Убедительная просьба – заблаговременно подавайте ваши тезисы.

Тезисы, полученные позднее указанной даты, рассматриваться не будут.

#### Правила оформления тезисов

1. **Объем тезисов** – 1 страница (А4), поля сверху, снизу, справа и слева – 3 см. Пожалуйста, используйте лазерный или струйный принтер, шрифт Times New Roman – 12 пт., через 1 интервал. Не допускается размещение в тексте таблиц и рисунков. Тезисы будут печататься факсимильно, без повторного набора и не будут подвергнуты редакторской правке.

2. В **заглавии** должны быть указаны: название (заглавными буквами), с новой строки – фамилии и инициалы авторов, с новой строки – учреждение, город, страна.

3. В **содержании** тезисов должны быть отражены: цель, методы исследования, полученные результаты, выводы. В тексте тезисов не следует приводить таблицы, рисунки и ссылки на источники литературы. В названии тезисов не допускаются сокращения.

#### Последовательность действий для направления тезисов:

Сохраняем файл с тезисами как **ИвановИИМосква1**

(Имя файла, под которым будет сохранена работа, оформляется по следующему правилу: фамилия и инициалы первого автора, название населенного пункта, порядковый номер работы. Например, **ИвановИИМосква1** для одной (первой) работы и **ИвановИИМосква2** для второй работы. Имя файла задается русскими буквами без пробелов)

Создаем файл с контактной информацией **КонтактИвановИИМосква1**, где необходимо указать: название тезисов, авторы, учреждение, город, страна, Фамилия Имя Отчество одного из авторов для переписки, его адрес, телефон/факс, e-mail)

Тезисы направляем в **электронном виде** в формате Word на **tesisi.cardio@gmail.com**. В теме письма указываем **ТезисыИвановИИМосква1**. Письмо должно содержать:

файл с тезисами (в одном файле должны содержаться одни тезисы.

файл с информацией о контактном лице.

Тезисы, оформленные с нарушением требований, а также присланные по факсу рассматриваться не будут.

#### Пример оформления тезисов:

ИНФАРКТ МИОКАРДА ПРИ ИНФЕКЦИОННОМ ЭНДОКАРДИТЕ (точку не ставить)

Иванов И.И., Сидоров С.С.

Областная клиническая больница, Рязань (точку не ставить)

#### Выставка

**Для производителей лекарственных препаратов и медицинского оборудования будут организованы:**

– Сателлитные симпозиумы;

– Выставка лекарственных препаратов, современного медицинского оборудования, специализированных изданий, изделий медицинского назначения.

E-mail для заявки на участие в научной программе: **programma.cardio@gmail.com**

E-mail для заявки на участие в выставке: **vistavka.cardio@gmail.com**

#### Финансово-хозяйственные вопросы по проведению Московского международного форума кардиологов осуществляют две уполномоченные организации:

1. **Фонд содействия развитию кардиологии «Кардиопрогресс».** 127106, Москва, Гостиничный проезд, 6, 2, оф. 213, ИНН/КПП 7715491092/771501001

ОГРН 1127799005179

Банковские реквизиты 40703810938120000359 ОАО «Сбербанк России» г. Москва, БИК 044525225 к/с 30101810400000000225

Ответственный – вице президент Форума Мамедов Мехман Ниязи оглы действующий на основании доверенности от 10.04.2012 г.

[mmamedov@mail.ru](mailto:mmamedov@mail.ru)

раб тел (495) 624 4593, моб тел 8926 228 3309

2. **Региональный благотворительный общественный фонд содействия отечественной медицине и кардиологии**

ИНН 7709346026

КПП 770901001

Расчетный счет 40703810000120089996

в ОАО АКБ «ПРОБИЗНЕСБАНК» г. Москва

БИК 044525986

Корреспондентский счет 30101810600000000986

Контактное лицо – Тугеева Эльвина Фаатовна,

[elvina.tugeeva@yandex.ru](mailto:elvina.tugeeva@yandex.ru)

телефон +7-903-508-07-67.

#### Проживание

Проживание иногородних участников планируется в ближайших к месту проведения ФОРУМА Конгресса гостиницах «Спутник», «Салют» и др. Официальным туроператором (бронирование гостиниц, организация трансфера и культурная программа) является Московский Деловой Центр. По вопросам бронирования гостиницы, трансфера и культурной программы обращаться к Широковой Марии: тел/факс: +7(495) 669-76-95, [maria@moscowbc.ru](mailto:maria@moscowbc.ru).

Бронирование номеров будет осуществляться только для тех участников Форума, которые оплатили стоимость брони.

#### Регистрация

Регистрационные взносы для участия делегатов в работе Московского международного Форума кардиологов не требуются.

#### РЕГИСТРАЦИОННАЯ ФОРМА

**Московский международный форум кардиологов  
Москва, 26–28 марта 2013 г.**

Пожалуйста, заполняйте форму печатными буквами

Фамилия \_\_\_\_\_ Имя \_\_\_\_\_

Отчество \_\_\_\_\_ Должность \_\_\_\_\_

Ученая степень \_\_\_\_\_ Ученое звание \_\_\_\_\_

Место работы \_\_\_\_\_

Полный адрес места работы, включая почтовый индекс \_\_\_\_\_

Домашний адрес с индексом \_\_\_\_\_

Телефон: \_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_ служебный, с кодом города \_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_ домашний, с кодом города \_\_\_\_\_

Факс с кодом города \_\_\_\_\_ E-mail \_\_\_\_\_

Просьба поставить отметку в соответствующих квадратах:

Нуждается ли Вы в гостинице: ☐ да ☐ нет

Тип номера: ☐ одноместный ☐ одно место в двухместном номере

Дата приезда \_\_\_\_\_ Дата отъезда \_\_\_\_\_

Регистрационную форму необходимо выслать в Оргкомитет до 5 марта 2013 г по электронному адресу: [registraciya.cardio@gmail.com](mailto:registraciya.cardio@gmail.com)