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:
050012, Республика Казахстан.
г. Алматы, ул. Карасай батыра, 91, оф. 4
Тел: +7(727)327-72-45, 292-65-66, 292-90-25
E-mail: masters.trade@mail.ru

Журнал не для продаж.

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

Научно-практический тематический журнал

Человек и Лекарство – Казахстан

№ 1 (17), 2013

Кардиология. Ревматология

Уважаемые коллеги!

Первый номер 2013 года журнал «Человек и Лекарство – Казахстан» посвящает важной и злободневной области медицины – кардиологии и ревматологии.

Эпидемическая распространенность сердечно-сосудистых заболеваний в Казахстане вызывает тревогу не только у врачей-кардиологов, но и у всей общественности республики в целом. Актуальность проблемы сердечно-сосудистых заболеваний состоит в том, что они формируют весьма высокие уровни заболеваемости, инвалидности и смертности населения, оставаясь в то же время потенциально предотвратимыми. В настоящее время высокая смертность и госпитальная летальность от кардиологических заболеваний негативно влияют на основные демографические показатели республики.

О том, как развивается и в каком направлении движется отечественная кардиохирургия, достижениях и планах в этой важной сфере медицины можно узнать в интервью с врачом-кардиохирургом, заведующим кардиохирургическим отделением №2 Национального научного кардиохирургического центра Сериком Темирхановичем Бекбосыновым.

Традиционно мы размещаем клинические рекомендации. Так, на страницах этого выпуска вы найдете обновленные рекомендации Европейского общества кардиологов по лечению сердечно-сосудистых заболеваний во время беременности и по диагностике и лечению острой и хронической сердечной недостаточности.

Также в номере освещены вопросы диагностики и лечения таких заболеваний ССС, как артериальная гипертензия, ишемическая болезнь сердца, сердечная недостаточность, и проблемы сексуальной дисфункции в кардиологии.

С 2011 года ревматология выделена в отдельную службу. Во всех областях открыты стационарные отделения, процедурные кабинеты, ведется обучение специалистов.

Ведущие ревматологи проф. Галымжан Асылбекович Тогизбаев и Райфа Латыфовна Иванова в своих интервью рассказывают о возросшей роли ревматологии в медицине, о том какие программы по лечению и диагностике ревматоидного артрита и СКВ внедряются сегодня в Казахстане.

Очевидно, что журнал «Человек и Лекарство-Казахстан» за два года своего существования стал популярным, о чем свидетельствуют письма и отклики читателей. Поэтому, чтобы стать еще ближе к вам, мы открыли бесплатную подписку на нашем сайте www.chil.kz. Здесь вы сможете выбрать нужный для вас тематический номер и заполнить анкету.

Желаем вам, уважаемые коллеги, приятного и познавательного чтения!

С уважением, Дуйсеева Гульмира

СОДЕРЖАНИЕ

ГОСТЬ РЕДАКЦИИ

Серик БЕКБОСЫНОВ: Кардиохирургия сегодня востребована как никогда 6

ОРИГИНАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

Сравнительная эффективность тиотриазолина и мельдония у больных стабильной стенокардией напряжения II-III функционального класса.
Сиренко Ю.Н., Радченко А.Д., Михеева К.В., Рековец О.Л., Бабич П.Н. 10

Оценка систолической функции и показателей диссинхронии у больных инфарктом миокарда. *Ярощук Н.А., Кочмашева В.В., Дитятев В.П.* 16

Республиканский проект «НАВИГАТОР» – оценка эффективности Нолипрела форте у пациентов с артериальной гипертонией и сахарным диабетом 2 типа на амбулаторном приеме.
Джунусбекова Г.А. 20

Итоги акции для населения «День сердца», организованной НИИ кардиологии и внутренних болезней совместно с компанией «SANTO Member of Polpharma Group».
Джунусбекова Г.А., Ибрагимова И.Н., Омарова А.К. 28

КЛИНИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

Рекомендации Европейского общества кардиологов по лечению сердечно-сосудистых заболеваний во время беременности 32

ПЕРЕДОВАЯ СТАТЬЯ

Системные эффекты Валзапа на различных этапах сердечно-сосудистого континуума: краткий обзор международных исследований. *Мамедов М.Н., Ковригина М.Н., Тогузова З.А.* 38

НОВОСТИ ДОКАЗАТЕЛЬНОЙ МЕДИЦИНЫ

Фармакоэкономические аспекты лечения АГ: всегда ли цель оправдывает средства? Достижение целевого АД у больных с неконтролируемой АГ при переводе с моно- или комбинированной терапии на Престанс. *Карпов Ю.А.* 44

Фармакоэкономические аспекты лечения Престансом пациентов с АГ.
Тарловская Е.И., Мальчикова С.В. 45

Методы технического воздействия как фактор повышения приверженности терапии больных сердечно-сосудистыми заболеваниями в амбулаторной практике. Итоги годичного наблюдения.
Агеев Ф.Т., Фофанова Т.В., Смирнова М.Д., Тхостов А.Ш., Нелюбина А.С., Кузьмина А.Е., Галанинский П.В., Кадушина Е.Б., Нуралиев Э.Ю., Хеймец Г.И. 49

Возможности применения розувастатина в повышении эффективности фармакотерапии атеросклероза. *Журавлева М.В., Максимов М.Л.* 54

Валсартан: новые возможности в терапии артериальной гипертонии. *Джунусбекова Г.А., Тундыбаева М.К., Сармасаева А.М., Исаханова А.Б., Утеулин М.Т.* 60

МНЕНИЕ ПО ПРОБЛЕМЕ

Диагностика субклинического атеросклероза как элемент современной стратегии стратификации сердечно-сосудистого риска. *Катамадзе Н.О., Беритейн Л.Л., Гришкин Ю.Н.* 69

Возможности Милдроната в кардионеврологической практике. Мурашко Н.К. 78

Концептуальная основа профилактического консультирования пациентов с хроническими неинфекционными заболеваниями и факторами риска их развития. *Калинина А.М.* 88

Антитромбоцитарная терапия при ИБС: фокус на генерики клопидогрела. *Имантаева Г.М., Мусагалиева А.Т., Тохтасунова С.В., Кубеева А.Ш.* 94

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ

Телмисартан в лечении артериальной гипертензии. Клинический разбор.
Подзолков В.И., Тарзиманова А.И. 98

КЛУБ КАРДИОЛОГОВ

Рекомендации Европейского общества кардиологов (ESC) по диагностике и лечению
острой и хронической сердечной недостаточности 102

Целесообразность применения низких доз ацетилсалициловой кислоты (Тромбопол)
в первичной и вторичной профилактике сердечно-сосудистых заболеваний. *Мамедов М.Н.* 112

ОБЗОРЫ

Систематический анализ молекулярных функций магний-зависимых белков миокарда
и перспективы использования препаратов органического магния в кардиологии.
Громова О.А., Торшин И.Ю., Калачева А.Г., Гришина Т.Р., Керимкулова Н.В..... 115

Высокоселективный β_1-адреноблокатор длительного действия с вазодилатирующими свойствами
небиволол в лечении больных с хронической ишемической болезнью сердца. *Лупанов В.П.* 128

Гендерные различия кардиоваскулярной патологии. *Оганов Р.Г., Масленникова Г.Я.* 134

Метаболические эффекты и клиническое применение магния оротата. К*орпачев В.В., Гурина Н.М.*.... 138

Роль маркеров воспаления при фибрилляции предсердий.
Григорян С.В., Адамян К.Г., Азарапетян Л.Г..... 144

Торсид (торасемид) – петлевой диуретик нового поколения в лечении отечного синдрома.
Матюгина Л.П. 148

Разговоры «про это»: проблема сексуальной дисфункции в кардиологии. *Радченко А.Д.* 152

РЕВМАТОЛОГИЯ
ИНТЕРВЬЮ И КОММЕНТАРИИ

Райфа ИВАНОВА: Статус врача ревматолога надо поднимать срочно! 160

Галымжан ТОГИЗБАЕВ: Наша программа действий – ключевые приоритеты Послания Президента.... 164

КЛУБ РЕВМАТОЛОГОВ

Остеоартроз (клинические рекомендации) 167

Эффективность Мовалиса при болях в нижней части спины. *Алибекова З.М.*.... 172

СОВРЕМЕННАЯ РЕВМАТОЛОГИЯ

Клинико-патогенетические особенности раннего ревматоидного артрита. *Тогизбаев Г.А.*.... 174

Препарат этанерцепт в современной ревматологии. *Сигидин Я.А., Лукина Г.В.* 179

Терапия остеоартрита интра-артикулярными инъекциями гиалуроновой кислоты.
Демирхан Дирачоглу 184

Новые иммунологические методы диагностики для совершенствования лечения
системной красной волчанки. *Тогизбаев Г.А.* 188

Значение популяционных особенностей для ревматоидного артрита с точки зрения генетики.
Падюков Л.Н., Тогизбаев Г.А..... 191

Немедикаментозные методы реабилитации больных с остеоартритами.
Кушекбаева А.Е., Керимбаева А.С. 195

Совещание ревматологов.... 196

Серик БЕКБОСЫНОВ: Кардиохирургия сегодня востребована как никогда

Развитие кардиохирургической помощи в Казахстане, благодаря принятию и успешной реализации Государственной программы развития кардиологической и кардиохирургической помощи в РК на 2007–2009 годы, стремительно набирает обороты. Для подтверждения этого, уже неоспоримого факта, обратимся к статистике: если в 2009 году в нашей стране было проведено 1605 кардиохирургических операций, то в 2010 году – 5377, в 2011–м – 8 354, а в минувшем 2012 году – уже 20 966. То есть, почти двадцать одной тысяче наших соотечественников не пришлось для операции на сердце ехать в ближнее или дальнее зарубежье. Они получили избавление от боли и шанс на нормальную полнокровную жизнь от отечественных кардиохирургов.
Более трех тысяч таких пациентов, 579 из которых – дети, были прооперированы в открытом всего год назад Национальном научном кардиохирургическом центре в г. Астане. Сегодня гость нашего номера – заведующий кардиохирургическим отделением №2 АО «Национальный научный кардиохирургический центр» С.Т. БЕКБОСЫНОВ.

Серик Темирханович Бекбосынов – известный в Казахстане врач–кардиохирург, заведующий кардиохирургическим отделением №2 Национального научного кардиохирургического центра.
Закончил КазНМУ им. С.Д. Асфендиярова, прошел специализацию по сердечно–сосудистой хирургии в Тель–Авиве, Сеуле, Вильнюсе, Фрайбурге, Бишкеке и Минске. Имеет большой опыт проведения сложных уникальных операций на открытом сердце больным с тяжелой сердечной патологией. Награжден Ассоциацией кардиологов Казахстана как самый молодой кардиохирург в мире, который провел операцию по имплантации искусственного левого желудочка сердца.

– Серик Темирханович, насколько актуальна на Ваш взгляд, проблема кардиологической заболеваемости в Казахстане?

– Она актуальна не только для нашей страны, можно сказать, это глобальная проблема всего человечества. В настоящее время проблема лечения кардиомиопатии, рано или поздно приводящей к развитию хронической сердечной недостаточности (ХСН), продолжает оставаться одной из злободневных задач современной кардиохирургии. Основными причинами, приводящими к развитию синдрома ХСН, являются ишемическая болезнь сердца и артериальная гипертензия, а также идиопатическая дилатационная и гипертрофическая кардиомиопатии.

Сердечная недостаточность является лидирующей причиной смертности во всех развитых странах. Если говорить образно, то это, вероятно, своего рода «расплата» человечеству за стремительный научно-технический прогресс, ускоряющийся темп жизни, изобилие информации и другие блага цивилизации, имеющие, как выясняется, и обратную сторону медали. Несмотря на значительный прогресс в ме-

дикаментозном и хирургическом лечении, прогноз у пациентов с ХСН остается неблагоприятным. Средняя выживаемость пациентов с момента возникновения клинического синдрома сердечной недостаточности составляет менее двух лет у мужчин и около трех лет у женщин, и снижается с увеличением возраста.

– Что может им сегодня предложить современная кардиохирургия?

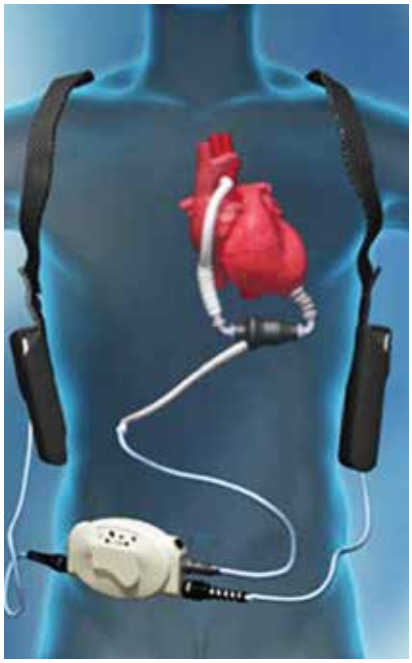
– Есть несколько вариантов оказания кардиохирургической помощи таким больным. Первый – это операция с использованием LVAD или вспомогательное устройство левого желудочка Assist Device. Начиная с прошлого года в нашем Центре проводятся успешные операции с использованием аппарата искусственного сердца LVAD. Это позволило нам продлить жизнь 50 пациентам, дало им второй шанс на жизнь. Но единственно признанным, максимально эффективным вариантом лечения данной патологии остается трансплантация сердца. Проведенная в прошлом году в нашем Центре пересадка донорского сердца, которую выполнил известный кардиохирург Юрий Владимирович Пя, являющийся Председателем Правления АО «Национальный научный кардиохирургический центр», показала, что казахстанским кардиохирургам по плечу такие сложные, я бы сказал, виртуозные операции. Сегодня у себя в Центре мы могли бы делать столько пересадок сердца, сколько требуется нашим больным. Проблема в нехватке донорских органов. Количество больных, нуждающихся в пересадке сердца, значительно превышает количество доноров. Как результат – высокая, увеличивающаяся с каждым годом смертность пациентов, находящихся в «листе ожидания» на трансплантацию сердца.

– Пока казахстанцы не поменяют свое отношение к проблеме донорских органов и станут относиться к этому, как на просвещенном в этом вопросе Западе, чем Вы можете помочь людям с отказывающимся работать «мотором» в груди?

– Наиболее оптимальной тактикой лечения в сложившейся ситуации является применение различных систем заместительного кровообращения в качестве «моста к трансплантации». К счастью, благодаря проведенным в отечественной кардиохирургии революционным преобразованиям, они есть сегодня и в арсенале ка-

захстанских кардиохирургов. В нашем Центре применяются устройства длительной механической поддержки от ведущих мировых производителей: насос аксиального типа Heart Mate II компании Thoratec и помпы центрифужного типа Heart Ware компании Heart Ware inc. Это так называемые искусственные желудочки сердца. На данный момент имплантировано порядка 20 000 этих устройств по всему миру. Пациенты, которым мы имплантировали искусственные желудочки, не только выжили, но и очень хорошо себя чувствуют. Основной критерий, по которому они сами себя оценивают, это то, что повышается качество их жизни. То есть они могут позволить себе простые человеческие радости – заводить семью, растить детей, ходить на работу, заниматься любимым делом.

Следующий шаг на этом пути – помогать пациентам с двухжелудочковой недостаточностью



посредством имплантации полностью искусственного сердца. Мы вошли в число пяти стран в мире, где будут применяться устройства нового поколения типа Heart Mate III.

Без этих современных технологий половина наших пациентов, которым был поставлен диагноз «терминальная сердечная недостаточность», могли погибнуть в течение первого года жизни. Двухлетняя выживаемость среди них составляет всего 10 процентов. Теперь у них появился шанс на жизнь. Когда пересадка донорских сердец станет у нас обычным явлением, этот шанс станет для них стопроцентным.

– Острая сердечная недостаточность и большинство других сердечно-сосудистых патологий – те диагнозы, где промедление, как говорится, смерти подобно. Национальный научный кардиохирургический центр в Астане по праву можно назвать флагманом отечественной кардиохирургии. А как обстоят дела с оказанием высокоспециализированной кардиохирургической помощи населению в других регионах?

– В ходе реализации Государственной программы развития кардиологической и кардиохирургической помощи населению РК новые кардиохирургические центры были открыты практически во всех крупных городах страны. В Алматы, Астане, Караганде и Таразе кардиохирургические центры уже принимают больных, «подтягиваются» за ними и другие областные города – Усть-Каменогорск, Кокшетау, Костанай, Павлодар, Шымкент. Со своей стороны мы тесно сотрудничаем со всеми регионами Казахстана, во всех международных и республиканских научно-практических конференциях, конгрессах, посвященных развитию кардиохирургии, участвуют наши коллеги с мест. У нас в Центре обучаются врачи со всех уголков страны, решившие посвятить себя благородной профессии. ■

Беседовала Нагима ТЛЕНЧИЕВА

Уважаемые коллеги!

Приглашаем принять участие в III Съезде терапевтов Республики Казахстан и V Конгрессе кардиологов Республики Казахстан,

5-7 июня 2013 года в г. Алматы,

многофункциональный комплекс «ALMATY TOWERS», ул. Байзакова, д. 280

Организаторы

Министерство здравоохранения Республики Казахстан
НИИ кардиологии и внутренних болезней МЗ РК
Ассоциация терапевтов РК, Ассоциация кардиологов РК

Тематика III Съезда терапевтов Республики Казахстан, V Конгресса кардиологов Республики Казахстан:

- Вопросы организации терапевтической и кардиологической службы.
- Новые медицинские технологии в диагностике и лечении терапевтических заболеваний.
- Новые подходы к диагностике и терапии основных сердечно-сосудистых заболеваний.
- Новое в интервенционной кардиологии.
- Актуальные вопросы аллергологии, иммунологии и пульмонологии.
- Актуальные вопросы гастроэнтерологии и гепатологии.
- Актуальные вопросы нефрологии.
- Актуальные вопросы ревматологии.
- Актуальные вопросы эндокринологии.
- Проблемы реабилитации и профилактики основных кардиологических и терапевтических заболеваний.
- Инновации в лабораторной и функциональной диагностике.

В рамках III Съезда терапевтов Республики Казахстан, V Конгресса кардиологов Республики Казахстан планируется проведение мастер-классов ведущих специалистов Казахстана и зарубежных стран по основным проблемам терапии и кардиологии (с выдачей сертификата), конкурс молодых ученых, выставка современных лекарственных средств, новых информационных технологий, изделий медицинского назначения и специализированных изданий.

Материалы в форме тезисов будут опубликованы в сборнике III Съезда терапевтов Республики Казахстан, V Конгресса кардиологов Республики Казахстан.

Контактные данные:
050000, г. Алматы, ул. Айтеке-би, 120
НИИ кардиологии и внутренних болезней МЗ РК
Факс – 8-727-2-79-98-38
Ответственный секретарь –
Абдукаримова Гульмира Болатовна
Рабочий - 8-727-279-96-39, 8-701-363-62-63
org-comitet@ncvb.kz

Сравнительная эффективность тиотриазолина и мельдония у больных стабильной стенокардией напряжения II–III функционального класса

Сиренко Ю.Н., Радченко А.Д., Михеева К.В., Рековец О.Л., Бабич П.Н.
ННЦ «Институт кардиологии им. Н.Д. Стражеско» НАМН Украины
ГП «Государственный экспертный центр»
Министерства здравоохранения Украины, г. Киев

Несмотря на достигнутые успехи в профилактике и лечении ишемической болезни сердца (ИБС), оптимизация ее лечения остается одной из наиболее актуальных проблем современной медицины, и кардиологии в частности. Высокая значимость данной проблемы связана с тяжелыми осложнениями ИБС: инфарктом миокарда, сердечной недостаточностью и внезапной коронарной смертью, частота развития которых остается высокой и пока мало снизилась от внедрения современных принципов медикаментозной терапии. В связи с этим продолжается поиск способов повышения эффективности лечения ИБС, и одним из его направлений является влияние на метаболические процессы в миокарде [2, 10, 11, 14, 15].

Целью исследования стала оценка эффективности и переносимости лекарственного средства Тиотриазолин, раствор для инъекций производства АО «Галычфарм» и таблетки производства ОАО «Киевмедпрепарат» (корпорация «Артериум), в сравнении с лекарственным средством мельдоний (Милдронат), раствор для инъекций и капсулы производства АО «Гриндекс», у пациентов с ИБС, стабильной стенокардией напряжения II–III функционального класса (ФК).

Материал и методы исследования

Исследование было проведено как проспективное открытое сравнительное рандомизированное параллельное двугрупповое. Фаза исследования препаратов – IV. В исследование было включено 80 пациентов, находившихся на лечении в ННЦ «Институт кардиологии им. Н.Д. Стражеско» НАМНУ (в дальнейшем – Институт) с диагнозом ИБС: стабильная стенокардия напряжения II–III ФК, получавших базовую терапию ИБС. Сорока из них (основная группа) был назначен Тиотриазолин – раствор для инъекций и таблетки, и еще сорок пациентов (группа контроля) получали мельдоний (Милдронат) – раствор для инъекций и капсулы по схемам, приведенным ниже. Распределение пациентов по группам осуществлялось на основании метода простой рандомизации с использованием запечатанных конвертов, которые были предоставлены исследователю спонсором. Распределение пациентов в группы лечения производилось на основании таблицы, сформированной на основе случайных чисел, полученных при помощи программы генерации случайных чисел, встроенной в пакет анализа MS Excel. После включения пациента в испытание исследователь скрывал конверт, соответствующий номеру включенного пациента, записывал в журнал рандомизации информацию, идентифицирующую испытуемого, и назначал пациенту

лечение, указанное в конверте.

Для обследования пациентов использовались клинические, инструментальные и лабораторные методы. Объективное обследование: опрос, осмотр, пальпация, перкуссия живота, аускультация сердца и легких. Учет количества приступов стенокардии в сутки и количества принимаемых таблеток нитроглицерина производился исследователем на основании дневника пациента. Для этой цели во время 2-го визита (рандомизация) каждому пациенту выдавали дневник, в котором он ежедневно на протяжении всего периода исследования отмечал количество приступов стенокардии и принимаемых таблеток нитроглицерина в сутки. Записи в дневнике проверялись исследователем во время каждого визита.

Измерение уровня артериального давления (АД) проводили в положении сидя с помощью ртутного сфигмоманометра, определяли среднее значение из 2 измерений. Частоту сердечных сокращений (ЧСС) определяли между 1-м и 2-м измерением АД. Стандартная электрокардиограмма (ЭКГ) регистрировалась в покое в 12 отведениях в положении лежа.

Суточное мониторирование ЭКГ по Холтеру по стандартной методике проводили на аппарате «EC-GO» (производства Meditech, Венгрия) с анализом следующих показателей: количество эпизодов ишемии за сутки, суммарная продолжительность эпизодов ишемии за сутки.

Велоэргометрию проводили по протоколу R. Bruce с постепенным увеличением нагрузки (новая ступень нагрузки устанавливается через 3 мин) на эргометре Corival производства Lode BV, Нидерланды. Регистрацию и последующий анализ ЭКГ проводили на аппарате Cardio PC Professional с программой стресс-тест нагрузок (производитель Innomed, Венгрия). Нагрузочный тест проводили в утренние часы натощак, до приема любых лекарственных средств. Учитывали следующие показатели: АД, ЧСС, появление ангинозных болей, ишемические изменения показателей ЭКГ (сегмента ST). Данные регистрировали на протяжении тестирования, а также в течение 5–10 мин после его окончания.

Лабораторные исследования по стандартным методикам проводили в клинической и биохимической лаборатории Института по следующим параметрам: общий клинический анализ крови (эритроциты, гемоглобин, лейкоциты, тромбоциты, СОЭ), общий анализ мочи (pH, удельный вес, белок, сахар, эпителиальные клетки, лейкоциты, эритроциты, цилиндры, соли), биохимический анализ сыворотки крови (активность аланиновой и аспарагиновой трансаминазы, общий билирубин, креатинин, глюкоза, общий холестерин, холестерин липопротеидов высокой и низкой плотности, триглицериды, Na+, K+).

Если пациенты на этапе скринирования (визит 1) не получали ранее антиангинальную терапию, то им назначали базовую терапию ИБС, включающую бета-адреноблокаторы, антиагреганты, статины и нитроглицерин сублингвально для купирования приступов стенокардии. Через 30 дней лечения пациенты проходили обследование (визит 2) и методом простой рандомизации распределялись в основную или контрольную группы. Если пациенты получали антиангинальную терапию, то сразу после скринирования (визит 1) и обследования пациентов распределяли в основную или контрольную группы.

Пациенты основной группы на фоне базовой терапии получали исследуемый препарат Тиотриазолин по схеме: по 4 мл 2,5% раствора для инъекций 2 раза в сутки внутримышечно в течение 10 дней, затем перорально по 2 таблетки по 100 мг 3 раза в день на протяжении 20 дней, а пациенты контрольной группы на фоне базовой терапии получали мельдоний (препарат Милдронат) по схеме: по 5 мл 10% раствора для инъекций 2 раза в сутки внутримышечно на протяжении 10 дней, затем перорально по 2 капсулы по 250 мг 1 раз в сутки на протяжении 20 дней. Суммарная продолжительность лечения составляла 30 дней.

Предусмотренное протоколом исследования предварительное обследование проводилось после подписания испытуемым формы информированного согласия.

Анализ данных проводился при помощи встроенных средств статистического анализа электронных таблиц Microsoft Excel и пакета прикладных программ SPSS 13.1.

При анализе применялись методы описательной статистики (для количественных переменных вычислялись такие показатели, как n, среднее арифметическое, медиана, стандартное отклонение, минимум и максимум, а для категориальных – частота и доля в процентах), графические методы, методы интервального оценивания (выполнялось построение доверительных интервалов для средних арифметических или медиан в зависимости от согласования данных с нормальным законом распределения), методы двухфакторного дисперсионного анализа с последующим применением анализа контрастов. Критерий Манна-Уитни или критерий Стьюдента для независимых выборок (в зависимости от нормальности распределения данных) применялся для оценки значимости различий двух групп, критерий знаковых рангов Уилкоксона или критерий Стьюдента для связанных выборок применялся для сравнения значений показателей до и после лечения. Для сравнения групп по количественным показателям в случае их исходной неоднородности применялся ковариационный анализ с последующим контрастным анализом. Если остатки дисперсионного или ковариационного анализа не согласовывались с нормальным законом распределения, то исходные данные преобразовывались в ранги и далее выполнялся

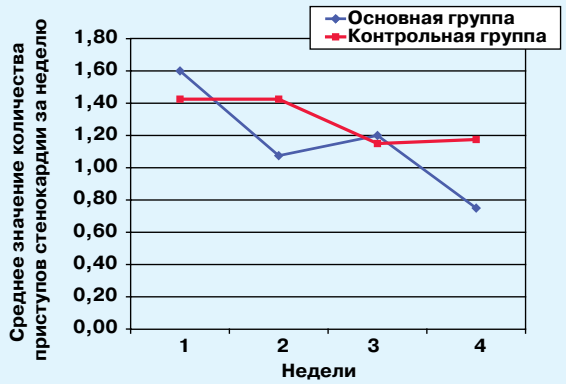


Рисунок 1. *Динамика среднего количества приступов стенокардии за неделю в сравниваемых группах*

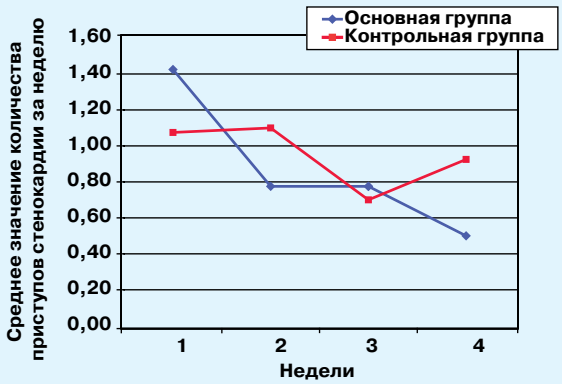


Рисунок 2. *Динамика среднего количества таблеток нитроглицерина, принятых за неделю, в сравниваемых группах*

анализ по соответствующей модели ДА или КА в рангах [18, 19].

При выполнении сравнений уровень значимости был принят равным 0,05. Для анализа согласованности распределения данных с нормальным законом распределения применялся критерий Шапиро-Уилка при уровне значимости 0,01.

Исследование проводилось при спонсорской поддержке корпорации «Артериум».

РЕЗУЛЬТАТЫ

Клиническая характеристика групп

Всего в исследование, как и запланировано, было включено 80 пациентов с диагнозом: ИБС, стабильная стенокардия напряжения ФК II-III: 41 мужчина и 39 женщин. Досрочного выбывания пациентов из исследования не было. Так как выбывших пациентов не было, то в анализ эффективности и в анализ переносимости были включены все пациенты (100%).

Антиангинальная эффективность терапии

По данным дневников пациентов, оба препарата обладали достаточной антиангинальной активностью: на фоне терапии в обеих группах статистически и клинически значимо снижалась частота приступов стенокардии, а также уменьшалось количество принимаемых за неделю таблеток нитроглицерина. Динамика числа приступов и принимаемых таблеток нитроглицерина представлена на рис.1, 2.

При сравнительной оценке указанной динамики (табл. 1) видно, что в основной группе число приступов и число принятых таблеток нитроглицерина продолжали прогрессивно уменьшаться начиная со 2-й недели, достигая максимума в конце исследования: –53 и –65 % соответственно. В то же время в контрольной группе максимальное уменьшение как числа приступов, так и числа таблеток наблюдалось на 3-й неделе лечения и эффект несколько снижался к 4-й неделе. Уменьшение количества приступов стенокардии за неделю в основной группе было статистически значимо большим по сравнению с контрольной группой на этапе 2-й (p=0,038) и 4-й недели наблюдения (p=0,014). Уменьшение числа принимаемых таблеток нитроглицерина за неделю в основной группе было статистически значимо большим по сравнению с контрольной группой на 4-й неделе наблюдения (p=0,012).

Результаты анализа эффективности лечения по снижению на 50% количества приступов стено-

Таблица 1. **Результаты оценки относительного изменения количества приступов стенокардии и количества принятых таблеток нитроглицерина за неделю в группах на основании средних значений**

Показатель	Неделя	Группы	
		Основная	Контрольная
Количество приступов стенокардии за неделю, %	2-я	–32,81	0,00
	3-я	–25,00	–19,30
	4-я	–53,13	–17,54
Количество принятых за неделю таблеток нитроглицерина, %	2-я	–45,61	2,33
	3-я	–45,61	–34,88
	4-я	–64,91	–13,95

Таблица 2. **Частота уменьшения на 50% числа приступов стенокардии за неделю и количества принятых таблеток нитроглицерина за неделю в группах сравнения**

Показатель	Категория	Основная группа		Контрольная группа		P между группами
		n	%	n	%	
Уменьшение числа приступов стенокардии за неделю	Менее чем 50 % на	16	40	24	60	0,118
	На 50 % и более	24	60	16	40	
	Всего	**40**	**100**	**40**	**100**	
Уменьшение количества принятых за неделю таблеток нитроглицерина	Менее чем на 50 %	13	32,5	25	62,5	0,013
	На 50 % и более	27	67,5	15	37,5	
	Всего	**40**	**100**	**40**	**100**	

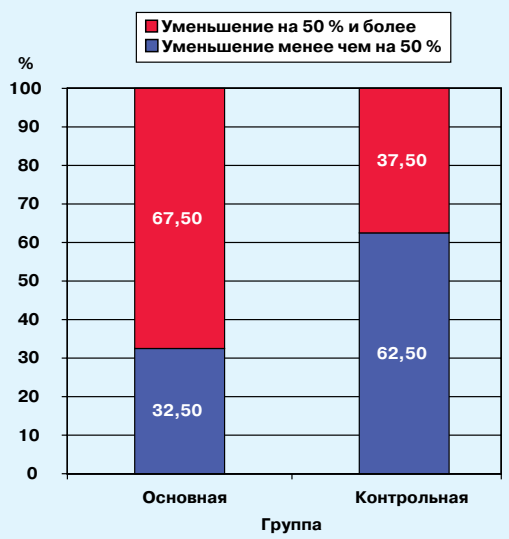


Рисунок 3. *Частота снижения на 50 % количества принятых за неделю таблеток нитроглицерина в сравниваемых группах*

кардии и количества принятых таблеток нитроглицерина за неделю методами описательной статистики (частота и доля в процентах), а также сравнение групп при помощи критерия хи-квадрата Пирсона с поправкой Йетса приведены в табл.2.

Как видно из табл.2, в группе лечения Тиотриазолином к концу лечения на 30% чаще (p=0,013) наблюдалось уменьшение на 50% количества принятых таблеток нитроглицерина по сравнению с группой лечения мельдонием. Эти данные представлены на рис.3.

Статистически значимых различий по частоте уменьшения на 50% числа приступов стенокардии за неделю между группами выявлено не было, хотя в основной группе доля пациентов, у которых произошло снижение на 50% числа приступов стенокардии за неделю, была большей, чем в контрольной. При увеличении размера выборки эти различия могли бы стать статистически значимыми.

Оценка эффективности лечения по переносимости физической нагрузки

Динамика продолжительности выполнения нагрузки при ВЭМ и мощности выполненной нагрузки представлена в табл.3. Как видно, сравниваемые группы исходно различались как по продолжительности педалирования, так и по мощности нагрузки.

Увеличение продолжительности выполняемой физической нагрузки в основной группе было статистически и клинически значимо большим (на 2,45 мин), чем в контрольной группе (p=0,031). Это доказывает превышающую эффективность лечения в основной группе по сравнению с контрольной по главной переменной исследования. Сравнительная характеристика увеличения продолжительности нагрузки в группах представлена на рис.4.

Таблица 3. **Динамика показателей переносимости физической нагрузки при ВЭМ в сравниваемых группах (M±s)**

Показатель	Основная (n = 40)			Контрольная (n = 40)		
	Исходный показатель	Лечение	Динамика	Исходный показатель	Лечение	Динамика
Продолжительность физической нагрузки, мин	5,83 ± 3,17	10,08 ± 5,40*	4,25**	10,55 ± 4,02	12,35 ± 4,23*	1,80
Мощность выполненной нагрузки, Вт	75,63 ± 29,68	108,75 ± 29,72*	33,12	98,75 ± 34,88	111,25 ± 33,94*	12,50

Примечания: * — *различия статистически значимы по сравнению с исходным состоянием при уровне p = 0,05;* ** — *различия между группами статистически значимы при уровне p = 0,05.*

Рисунок 4. *Сравнительная характеристика увеличения продолжительности нагрузки при ВЭМ-тесте*

Оценка эффективности лечения по данным холтеровского мониторирования ЭКГ

Динамика изученных параметров суточного мониторирования ЭКГ в сравниваемых группах больных представлена в табл.4.

Следует отметить, что в силу значительного отклонения распределения анализируемых данных от нормального, основываясь на средних значениях, мы можем лишь констатировать некоторые тенденции, которые свидетельствуют в пользу уменьшения значений показателей суточного мониторирования ЭКГ в группах. Как видно из табл.8, в основной группе наблюдалось статистически значимое снижение как общего количества эпизодов ишемии за сутки (на 69%), так суммарной продолжительности эпизодов ишемии (на 21%). В группе контроля динамика указанных показателей также была позитивной, однако статистически незначимой.

Поскольку в исходном состоянии выявлены статистически значимые различия между группами по анализируемым показателям суточного мониторирования ЭКГ, для сравнения групп по изменению данных показателей был применен ковариационный анализ на основании модели: зависимая переменная – разность (конец лечения – начало лечения) соответствующих показателей, фактор «группа» – фиксированный (уровни: «основная» и «контрольная»), ковариата – значения анализируемого показателя до лечения. Проверка нормальности остатков ковариационного анализа была выполнена при помощи критерия Шапиро-Уилка. С целью оценки величины эффекта был выполнен контрастный анализ (табл.5).

Анализ переносимости и безопасности лечения

В течение исследования нами не было отмечено побочных эффектов ни одного из препаратов, таким образом, не требовалась коррекция дозы или отмена препарата.

За период наблюдения нами не было выявлено статистически значимых изменений изученных параметров клинического анализа крови в обеих группах, что свидетельствует об отсутствии влияния исследованных лекарственных средств, примененных по указанным в протоколе схемам, на эти показатели (эритроциты, гемоглобин, лейкоциты, тромбоциты и СОЭ). Также за период исследования нами не было выявлено статистически значимого изменения параметров биохимического анализа сыворотки крови в основной группе, что свидетельствует об отсутствии влияния терапии, включающей Тиотриазолин, на показатели биохимического анализа крови (аланиновая и аспарагиновая трансаминаза, общий билирубин, креатинин, глюкоза, общий холестерин, холестерин липопротеидов низкой и высокой плотности, триглицериды, Na+ и K+).

Для некоторых показателей биохимического анализа крови в контрольной группе было выявлено статистически значимое изменение АЛТ (с 27 до 35 мкмоль/л/час), АСТ (с 25 до 32 мкмоль/л/ час) и глюкозы (с 5,13 до 5,70 ммоль/л). Однако это изменение было клинически незначимо и находилось в пределах нормальных значений. По другим параметрам биохимического анализа крови (общий билирубин, креатинин, общий холестерин, холестерин липопротеидов низкой и

Таблица 4. **Динамика показателей холтеровского мониторирования в сравниваемых группах (M ± s)**

Показатель	Основная группа			Контрольная группа		
	Исходный показатель	На фоне лечения	Динамика	Исходный показатель	На фоне лечения	Динамика
Общее количество эпизодов ишемии миокарда за сутки	10,95 ±29,37	3,42 ± 5,94*	–7,53	3,75 ± 9,63	2,48 ± 3,63	–1,28
Суммарная продолжительность эпизодов ишемии за сутки (мин)	109,70±143,57	86,18±215,01*	–23,53	48,75 ±108,30	27,35±61,62	–21,40

Примечание: * – *различия между исходными данными и показателями в конце лечения статистически значимы при уровне p = 0,05.*

Таблица 5. **Результаты контрастного анализа с целью сравнения групп по изменению показателей суточного мониторирования ЭКГ (для рангов)**

Зависимая переменная	Сравниваемые уровни фактора «группа»	Контрастная разница	Гипотетическое значение	Разница (полученное – гипотетическое)	Станд. ошибка	Значение p
Ранги для показателя «общее количество эпизодов ишемии миокарда за сутки (конец — начало лечения)»	Основная против контрольной	–16,203	0	–16,203	4,476	0,001*
Ранги для показателя «суммарная продолжительность эпизодов ишемии за сутки (конец — начало лечения)»	Основная против контрольной	–14,339	0	–14,339	4,663	0,003*

Примечание: * – *различия между группами статистически значимы при уровне p = 0,05.*

высокой плотности, триглицериды, Na+ и K+) статистически значимых различий выявлено не было.

Выводы

1. В результате исследования была доказана превышающая эффективность терапии, включающей Тиотриазолин, по сравнению с терапией, включающей мельдоний, по определенным настоящим протоколом схемам у пациентов со стабильной стенокардией напряжения II–III ФК по увеличению продолжительности выполняемой физической нагрузки при проведении нагрузочного ВЭМ-теста по протоколу R. Bruce. Так, увеличение продолжительности нагрузки в основной группе было достоверно большим на 2,45 мин (p=0,031), чем в контрольной группе.

2. Выявлено статистически высокодостоверное (p<0,001) снижение показателей суточного мониторирования ЭКГ по Холтеру (общее количество эпизодов ишемии миокарда за сутки и суммарная продолжительность эпизодов ишемии миокарда за сутки) в основной группе (Тиотриазолин), в то время как изменение данных показателей в контрольной группе (мельдоний) было статистически незначимым.

3. Выявлены статистически достоверные различия между группами по изменению за период лечения показателей суточного мониторирования ЭКГ по Холтеру для общего количества эпизодов ишемии миокарда за сутки и суммарной продолжительности эпизодов ишемии миокарда за сутки в пользу терапии Тиотриазолином (p=0,001 и p=0,003).

4. В основной группе (Тиотриазолин) было выявлено статистически значимое уменьшение количества приступов стенокардии за неделю и количества принятых за неделю таблеток нитроглицерина через 2, 3 и 4 недели лечения по сравнению с данными за 1-ю неделю, что свидетельствует об эффективном влиянии применяемой терапии, включающей Тиотриазолин, на данные показатели.

5. В контрольной группе (мельдоний) выявлено статистически значимое снижение количества принятых таблеток нитроглицерина за 3-ю неделю по сравнению с 1-й неделей. Изменение количества принятых таблеток нитроглицерина за 2-ю и 4-ю недели по сравнению с 1-й неделей статистически незначимо. Также статистически незначимо изменение количества приступов стенокардии за 2, 3 и 4-ю неделю по сравнению с 1-й неделей. Все это свидетельствует об недостаточно эффективном влиянии терапии, включающей мельдоний, на анализируемые показатели.

6. Снижение количества приступов стенокардии за неделю в основной группе (Тиотриазолин) было достоверно большим по сравнению с контрольной (мельдоний) на этапе 2-й недели (p=0,038) и 4-й недели терапии (p=0,014).

7. Снижение числа таблеток нитроглицерина, принятых за неделю, в основной группе (Тиотриазолин) было статистически значимо большим по сравнению с контрольной (мельдоний) на 4-й неделе лечения (p=0,012).

8. Доля пациентов, у которых уменьшилось количество принимаемых таблеток нитроглицерина за неделю в основной группе (Тиотриазолин), статистически значимо выше (p=0,013), чем в контрольной группе (мельдоний). Так, в основной группе доля таких пациентов составила 67,5% (95%ДИ: 52,02–79,92%), а в контрольной — 37,5% (95% ДИ: 24,22–52,97%).

9. Исследуемые препараты не оказывали отрицательного влияния на изменение витальных показателей (ЧСС и АД), а также на изменение лабораторных показателей общего анализа крови, биохимического анализа крови и анализа мочи. Побочных реакций при проведении данного исследования зарегистрировано не было. ■

Список литературы находится в редакции

Оценка систолической функции и показателей диссинхронии у больных инфарктом миокарда

Ярощук Н.А.[1], **Кочмашева В.В.**[2], Дитятев В.П.[3]
[1]Городская больница №3, г. Каменск-Уральский
[2]Свердловская областная клиническая больница №1
[3]Уральская государственная медицинская академия, г. Екатеринбург

Адекватная оценка систолической функции у больных инфарктом миокарда (ИМ) остается одной из важных проблем кардиологии. Высокая смертность, высокий риск развития фатальных осложнений в ранний период и сердечной недостаточности впоследствии повышают значимость точной и полной диагностики состояния миокарда у больных данной категории.

Показателей систолической функции довольно много. Сложно представить, что существовал бы один универсальный показатель способный отразить всё многообразие аспектов структуры и функции миокарда, которые и составляют его систолическую функцию [1]. До сих пор не существует единого мнения о степени значимости каждого из них.

Технический прогресс последних лет в разработке медицинского оборудования позволил использовать для оценки состояния миокарда сложные диагностические технологии – такие, как магниторезонансная томография, мультиспиральная компьютерная томография (КТ), позитронно-эмиссионная томография, рентгенконтрастная вентрикулография [2, 3].

Использование перечисленного диагностического оборудования, с одной стороны, повышает точность получаемых результатов, но, с другой, исключает широкое использование данных технологий по целому ряду причин (высокая стоимость, инвазивность, необходимость применения радионуклидных средств).

Эхокардиографическая оценка систолической функции является одной из наиболее известных и доступных в рутинной клинической практике. Ряд показателей систолической функции широко используется в клинической практике для определения тактики ведения больного, построения прогноза, осуществления контроля проводимого лечения [4]. В последнее время арсенал эхокардиографических методик существенно расширился. Помимо привычных одно- и двухмерных режимов визуализации появилась возможность исследовать систолическую функцию в трехмерном режиме в реальном времени (3D ЭхоКГ) [5-7].

В течение нескольких последних лет были проведены многочисленные исследования по сопоставлению данных, получаемых при оценке показателей с помощью 3D ЭхоКГ и показателей лучевых методов исследования (КТ, МРТ). Эти работы продемонстрировали достаточно высокую точность и воспроизводимость полученных результатов исследования [8, 9]. Но в проведенных исследованиях не была широко представлена группа больных с нарушенной систолической функцией.

Ряд показателей глобальной и локальной систолической функции продолжает носить полуколичественный, соответственно, субъективный характер, не все из показателей в полной мере отражают механическую неоднородность миокарда, возникающую вследствие инфаркта. Расчет некоторых новых показателей является достаточно трудоемким и затратным по времени, невелик опыт их использования в рутинной клинической практике [10].

Все вышеперечисленное делает актуальной задачу исследования показателей глобальной и локальной систолической функции у больных острым инфарктом миокарда (ОИМ) в условиях обычного лечебного учреждения с использованием новых методик. Важным представляется сравнение результатов, получаемых с помощью новых и традиционных методик, а также изучение появившихся возможностей, в частности – исследовать пока-

затели механической неоднородности миокарда.

Цель исследования – провести сравнительный анализ показателей глобальной и локальной систолической функции у больных ОИМ с зубцом Q, полученных с использованием общепринятых эхокардиографических методик в двухмерном режиме (2D ЭхоКГ) с результатами, полученными при 3D ЭхоКГ; данные сравнить с результатами КТ, проведенной этим больным; оценить степень диссинхронии, возникающей из-за механической неоднородности миокарда у больных с ИМ; выявить связь степени диссинхронии с осложнениями ОИМ и аритмий.

Материал и методы

Обследовано 82 больных (61 мужчина и 21 женщина) в первые 6 дней ОИМ. Возраст пациентов составил 52±21 лет.

Всем пациентам проводились стандартные исследования: общеклинические лабораторные исследования включающие определение ферментов (КФК МВ, ЛДГ, АСТ, АСТ), количественный и качественный анализ тропонина, липидограмма; электрокардиография в 12 стандартных отведениях, суточное мониторирование ЭКГ (по Холтеру).

ЭхоКГ была выполнена на аппарате IE 33 (Philips) с использованием матричного датчика X-3.1 по стандартной методике, рекомендованной Американской Ассоциацией кардиологов. Использовались следующие проекции: по длинной и короткой осям на различных уровнях – митрального клапана, папиллярных мышц и верхушки. Из апикального доступа измерения проводились в позиции двух- и четырехкамерных изображений с определением линейных размеров, объемов полостей сердца в систолу и диастолу. Фракцию выброса определяли по методу Simpson. Допплерография осуществлялась в импульсном и постоянно-волновом режимах с оценкой клапанной регургитации. Оценка объемов при трехмерной визуализации проводилась с помощью режима «Full Volume» с последующей обработкой данных по программе Qlab 3DQ Advanced (Philips).

Механическая диссинхрония оценивалась по степени дисперсии во времени достижения минимального объема 16 сегментов. Для оценки степени диссинхронии использовался показатель T_{msv} 16-SD – величина, характеризующая стандартное отклонение времени систолического сокращения между сегментами левого желудочка (16 сегментов за исключением апикального). Данный показатель определялся как индекс систолической диссинхронии (SDI).

Многопроекционная селективная коронарография выполнялась на ангиографическом комплексе Simens с использованием программного обеспечения ACOM. PC Lite 2.0. Оценивали локализацию, протяженность и степень стеноза венечных артерий. На вентрикулограммах анализировали регионарную сократительную функцию, линейные и объемные размеры полостей левого желудочка, рассчитывался ударный объем и фракция выброса.

Компьютерная томография была проведена на мультиспиральном 16-срезовом компьютерном томографе Brilliance CT фирмы Philips с использованием рентгенконтрастного вещества (Omnipak). Полученное изображение обрабатывалось с помощью пакета просмотра кардиологических исследований. Была изучены общая и региональная функция левого желудочка, определены объемы левого желудочка в систолу и диастолу, фракция выброса (ФВ), произведена оценка сокращения различных сегментов миокарда.

Группа сравнения состояла из 65 человек, сопоставимых по возрасту и полу, без клинических проявлений сердечно-сосудистой патологии.

В исследование не включены больные с неудовлетворительной визуализацией сердца, с ХСН II ФК и выше, по классификации NYHA, с клапанными пороками сердца, нарушением проводимости, фибрилляцией предсердий и имплантированными ЭКС.

Статистическая обработка данных выполнена с помощь программы «Statistica 6.1» (StatSoft, USA). Для нормально распределенных показателей данные представлены в виде Me±me, где Me – медиана, me – стандартное отклонение. Количественные показатели с негаусовским распределением представлены в виде медианы (Me) и процентилей (25-й и 75-й). Для оценки различий между двумя выборками по уровню количественного признака использован U-критерий Манна-Уитни. Для выявления связей между сопоставляемыми показателями применялся метод рангового корреляционного анализа Спирмена. Статистически значимыми считались различия при $p<0,05$.

Таблица 1. **Показатели глобальной и локальной систолической функции**

	КДО мл (Me, 25–75)	ФВ% (Me, min-max)	ИЛС (Me, min-max)
2D ЭхоКГ (n=82)	97,34±17** (79–154)	48,6±7** (30–61)	1,21±0,11 (1,06–1,47)
3D ЭхоКГ (n=82)	104,8±16* (84–159)	51,3±8* (33–61)	1,27±0,14* (1,06–1,53)
Компьютерная томография (n=82)	106,7±16,2 (86–160)	52,5±8 (28–72)	

Примечания: * – достоверные различия для 2D и 3D ЭхоКГ ($p<0,05$); ** – достоверные различия для 2D ЭхоКГ и КТ.

Результаты и обсуждение

Значение показателей систолической функции, полученных с помощью различных методов, представлены в табл. 1.

Различие данных конечно-диастолического объема (КДО) при использовании визуализации в режиме 2D в сравнении с 3D в режиме реального времени было достоверным (p=0,014). Достоверное и более значимое различие было получено при сравнении показателей КДО в режиме 2D с результатом компьютерной томографии (p<0,005) (рис. 1).

Показатели ФВ и ИЛС были достоверно различны для эхокардиографических режимов 2D и 3D (p=0,0002 и p<0,005). Значения ФВ, полученные с использованием 3D и компьютерной томографии достоверно не различались (p=0,3) (рис. 2). Значения ИЛС в режиме 2D:1,21±0,11; в режиме 3D, соответственно: 1,27±0,14. Различие величин КДО при использовании визуализации в режиме 2D в сравнении с 3D в режиме реального времени было достоверным (p=0,014). ФВ и ИЛС были достоверно различны для режимов 2D и 3D (p=0,0002 и p<0,005). SDI в группе больных ОИМ составил 6,8±2,7%, в группе сравнения – 2,9±1,6%. Получено достоверное различие показателей (p<0,001).

Отмечена высокая корреляция между SDI и КДО (r=0,75, p<0,05) и SDI и ФВ (r=0,67; p<0,05). При увеличении значений КДО и КСО пропорционально увеличивались значения SDI. Значения SDI также пропорционально повышались при снижении ФВ.

Результаты исследования свидетельствуют о том, что, оценивая в 3D режиме объемные показатели и рассчитывая с их помощью ФВ, возможно получить данные, наиболее приближенные к показателям более точных инвазивных методик. Это согласуется с результатами многочисленных зарубежных, в том числе мультицентровых, исследований [11-13]. Применение данных методик для исследования больных ОИМ позволит увеличить объективность оценки как исходных показателей систолической функции, так и динамики их изменений, ответа на лечебные мероприятия.

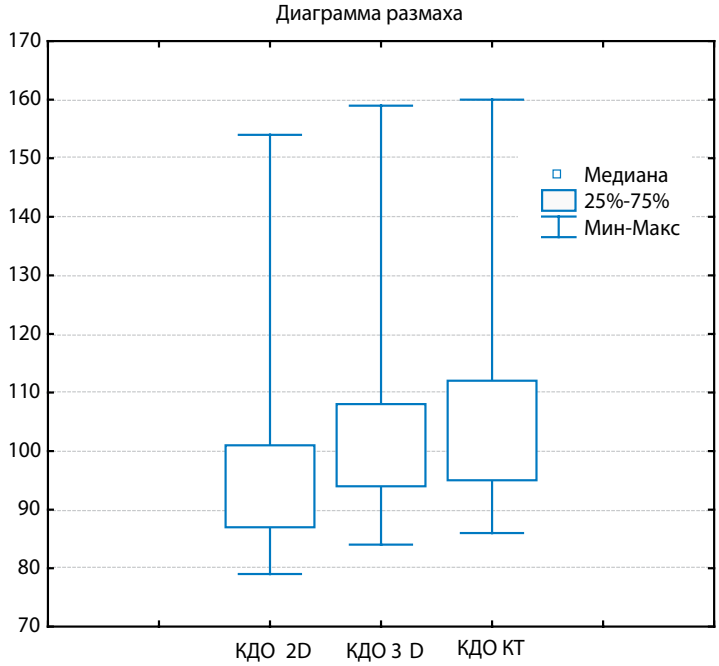


Рисунок 1. *Сравнение значений конечно-диастолического объема, рассчитанного различными методами.*

Все известные на сегодняшний день методы определения нарушений локальной систолической функции основаны на визуальном восприятии оператором сегментов с нормальной или со сниженной сократимостью, что затрудняет воспроизводимость и безусловно снижает объективность оценки [14, 15]. Показатель SDI определяется автоматически и не требует длительного дополнительного времени для расчетов после определения КДО и КСО в программе постпроцессинговой обработки. По нашему предположению, он может выступать дополнительным независимым показателем механической неоднородности миокарда, в возникновении которой у больных ОИМ ведущую роль играет нарушение локальной систолической функции. На сегодняшний день этот показатель наиболее часто используется для отбора больных на ресинхронизирующую терапию, оценки ее эффективности и практически не изучено изменение SDI у больных ОИМ. В связи с вышеизложенным нам показалось важным оценить возможность применения данного показателя у больных ОИМ, а также оценить его взаимосвязь с различными клиническими осложнениями течения ОИМ.

Таблица 2. **Поражение коронарных артерий и локализация ОИМ**

1-сосудистое (n=31)		**2-сосудистое (n=36)**		**3-сосудистое (n=11)**	
передний	нижний	передний	нижний	передний	нижний
12 (38,7%)	19 (61,3%)	25 (69,4%)	11 (30,6%)	8 (72,7%)	3 (27,3)

Таблица 3. **Величина SDI в зависимости от локализации ОИМ и количества пораженных артерий**

1-сосудистое n=31 M, me		2-сосудистое n=36 M, me		3-сосудистое n=11 M, me	
передний	нижний	передний	нижний	передний	нижний
2,9±1,4	4,9±1,5	5,3±1,3	5,6±1,4	5,9±1,7	5,8±1,6

По локализации ИМ все больные распределись следующим образом: передний – 49 (60%), нижний – 33 (40%).

У четырех больных поражения коронарного русла при ангиографии не выявлено. В табл. 2 приведены распределение больных по количеству пораженных артерий и варианты поражения коронарных артерий при различных локализациях инфаркта.

Значения SDI для больных с ИМ различной локализации представлены в табл. 3.

Для больных с передней локализацией ИМ значимые различия были определены между однососудистым и двухсосудистым ($p<0,05$), а также между однососудистым и трехсосудистым поражениями ($p<0,005$). Различий между значениями SDI при двухсосудистом и трехсосудистом поражениях получено не было.

Для больных с нижним ИМ различия в значениях SDI при различных вариантах поражения коронарного русла были незначимы.

Данный факт можно объяснить тем, что при нижней локализации ИМ единственным пораженным сосудом была доминирующая правая коронарная артерия, окклюзия или субтотальное поражение которой приводили к формированию большой зоны поражения и более выраженным нарушениям региональной сократимости.

При сопоставлении различных клинических осложнений ОИМ (отек легких, ФЖ, атриовентрикулярная блокада высокой степени), имевших место в группе наблюдаемых больных, отмечена связь со значением SDI. Из числа больных со значением SDI свыше 5,1 (51 пациент), клинические осложнения наблюдались у 30 пациентов, что на 55% чаще, чем среди пациентов с более низкими значениями SDI ($p<0,05$, $r=0,35$).

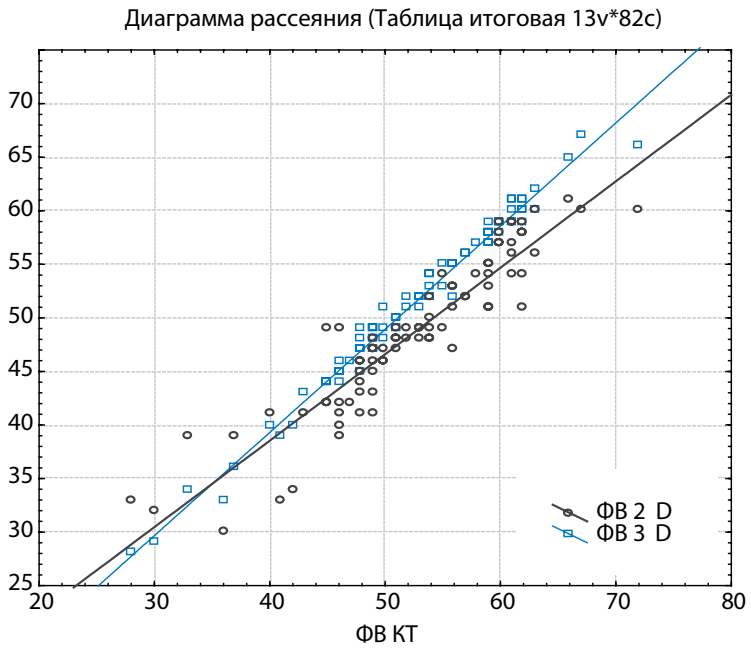


Рисунок 2. *Сравнение значений фракции выброса, рассчитанной различными методами*

Более сильная связь отмечена между SDI и желудочковыми аритмиями (ЖА) высоких градаций (по классификации Lown: частые – более 30 в час, парные полиморфные желудочковые экстрасистолии, пароксизмы желудочковой тахикардии), относящиеся к потенциально опасным формам желудочковых аритмий. Из 66 пациентов со значением SDI свыше 4,5 желудочковые аритмии высоких градаций регистрировались у 58 пациентов, что на 70% чаще, чем у пациентов со значением SDI от 3,1 до 4,5 ($p<0,005$, $r=0,48$).

Заключение

Приведенные данные свидетельствуют о том, что трехмерная визуализация обеспечивает более точную оценку региональной и глобальной систолической функции в группе больных ОИМ.

Значения КДО, ФВ, ИЛС достоверно различались в зависимости от способа визуализации (2D и 3D ЭхоКГ).

Получены достоверные различия SDI у больных ОИМ и в группе сравнения.

Выявлена зависимость SDI от количества пораженных сосудов. Достоверность различий зависела от локализации инфаркта (при передней локализации ОИМ).

SDI может выступать как дополнительный показатель, характеризующий степень механической неоднородности при ОИМ, а также позволять прогнозировать возможные клинические и аритмические осложнения. ■

Список литературы находится в редакции

Впервые опубликована в Русском кардиологическом журнале, 2012, 4 (96): 13-17

Республиканский проект «НАВИГАТОР» – оценка эффективности Нолипрела форте у пациентов с артериальной гипертонией и сахарным диабетом 2 типа на амбулаторном приеме

Джунусбекова Г.А., д.м.н.
НИИ кардиологии и внутренних болезней МЗ РК, г. Алматы

Участники проекта «НАВИГАТОР»:
г. Алматы: Балтабекова Л.К., Алпысбаева М.А., Макажанова Д.М., Юсупова И.Х., Панченко Е.Д., Изтелеуов У.А., Колесниченко М.В., Раипова А.О., Мышкина И.Н., Егембаева Ж.М., Вербицкая И.Я., Редутко Т.В., Джанайдар М.Р., Соболевская И.П., Алиханова А.Г., Алимбек А.С., Каражанова Н.Б.
г. Шымкент: Камилов А.С., Амирова Ж.К., Байтемирова Л.Б., Аббасова Ш.Б., Куанбаева А., Шериева К., Омарова Г., Назарова Д., Лауланбеков Д., Калмурзаева Ж.
г. Астана: Жапарова А.М., Байузакова Г.Ж., Бектурганова Е.Б., Рыспаева А.Ш., Данильчик И.А., Черницина В.В.
г. Павлодар: Поварницын О.В., Ицкович В.Б., Антикеева Ш.К., Жылкибаева Б.О., Евграшина О.В.
г. Актобе: Сотникова Л.Д., Шупанова И.С., Тажибаева Г.Ж., Рыбалкина Л.В.
г. Уральск: Самарцева Н.Н., Литвинова О.В., Яковенко И.В., Безбородова Т.В., Калиева Ж.Г., Сансызбаева Г.С., Школьная Н.А.
г. Караганда: Ващенко К.В., Муханова Г.С., Дмитрова Л.С., Марамова Ш.С., Жолдыбекова А.А.

Согласно эпидемиологическим данным, полученным в Республиканском проекте «СКИФ» в марте 2011 г. [1], в Казахстане среди больных с сахарным диабетом 2 типа (СД 2) около 90% пациентов имеют недостаточный контроль артериального давления (АД), т.е. уровень АД≥140/90 мм рт.ст. У большинства пациентов – у каждого 7–го из 10–ти обследованных в ходе проекта, а всего было обследовано 1211 больных с СД 2 типа, установлено наличие диабетической нефропатии (в виде снижение скорости клубочковой фильтрации, микро–, макропротеинурии). Эти данные указывают на настоятельную необходимость более интенсивного лечения артериальной гипертонии (АГ) у пациентов с СД 2 типа с целью максимального снижения риска сердечно–сосудистых и почечных осложнений.

Целью проекта «НАВИГАТОР» явилась оценка качества контроля АГ у пациентов с СД 2 типа и клинической эффективности применения фиксированного комбинированного антигипертензивного препарата Нолипрел форте у данной категории больных на амбулаторном приеме.

Обоснованием для рекомендации Нолипрел форте больным АГ и СД 2 типа послужили результаты крупнейшего (более 11 тыс. пациентов) международного исследования ADVANCE [2], которые показали, что более интенсивный контроль АД с помощью Нолипрела форте у больных СД позволил не только достичь целевых уровней АД (менее 140/90 мм рт. ст.), но и снизить риск общей смертности на 14%, кардиоваскулярной смертности – на 18% и риск развития почечных осложнений диабета – на 21% [9]. Более того, была отмечена прекрасная переносимость и метаболическая нейтральность лечения Нолипрела форте, что необходимо принимать во внимание при выборе

антигипертензивного препарата больному с СД 2 типа. При расчете на каждый 1 млн. больных СД 2 типа, уже получающих превентивную терапию, дополнительное назначение Нолипрела форте позволит избежать 15 000 случаев сосудистых осложнений, 13 300 случаев коронарных событий, 50 000 новых случаев почечной недостаточности, спасти 13 000 жизней [2].

Именно поэтому проведение проекта «НАВИГАТОР» и внедрение вышеуказанной стратегии контроля АД в ежедневную клиническую практику имеет большое значение в повышении эффективности терапии пациентов с АГ и СД 2 типа.

Материал и методы

Проект «НАВИГАТОР» был проведен в период с мая по сентябрь 2012 года. В него было включено 532 больных (214 мужчин, 318 женщин) с АГ и СД 2 типа, находящихся на амбулаторном наблюдении и проживающих в различных регионах Казахстана (г. Астана, Алматы, Актобе, Караганда, Павлодар, Уральск, Шымкент). В исследовании приняли участие 55 врачей-терапевтов и кардиологов ПМСП.

Критериями исключения из исследования являлись: возраст младше 18 лет; АГ III степени (АД≥180/110 мм рт. ст.); вторичные формы АГ; СД 1 типа; наличие перенесенного инфаркта миокарда и мозгового инсульта менее 6 месяцев до начала исследования; хроническая болезнь почек IV-V ст. (СКФ<30 мл/мин), наличие онкологических заболеваний; беременность и кормление грудью.

В исследование включали пациентов, соответствующих перечисленным критериям, у которых врач-кардиолог или терапевт в рамках повседневной клинической практики решал изменить лечение: отменялась предшествующая неэффективная антигипертензивная терапия и назначался

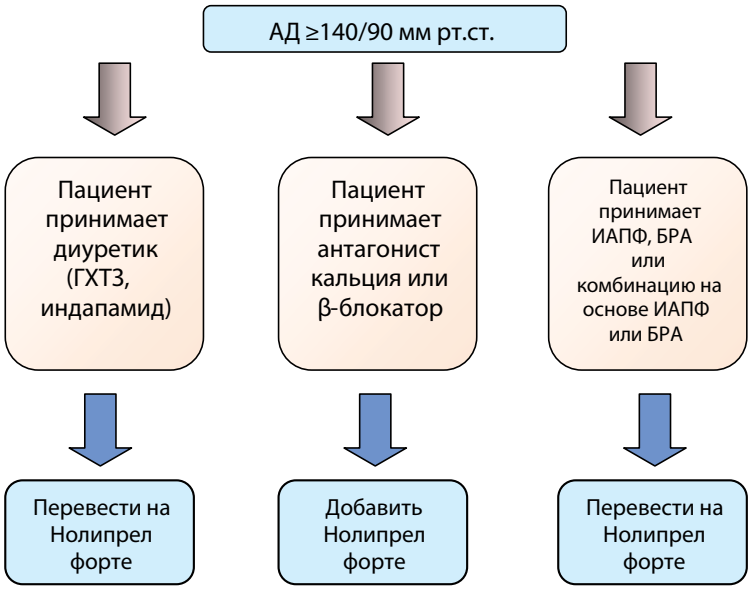


Рисунок 1. *Схема назначения Нолипрел форте с учетом предшествующей антигипертензивной терапии*

Нолипрел форте (периндоприла аргинин 5 мг+индапамид 1,5 мг).

На рис. 1 приведена схема назначения Нолипрел форте с учетом вида предшествующей антигипертензивной терапии.

В соответствии с дизайном на всех включенных в исследование пациентов на 1 визите заполнялась индивидуальная карта, включавшая в себя ФИО, пол, возраст, рост, массу тела, длительность диабета, тип сахароснижающей терапии, наличие АГ в анамнезе, длительность АГ, вид исходной антигипертензивной терапии, регулярность приема антигипертензивных препаратов, наличие в анамнезе мозгового инсульта или транзиторной ишемической атаки, наличие ишемической болезни сердца (ИБС) (стенокардии, перенесенного инфаркта миокарда – ИМ) в анамнезе, наличие микроальбуминурии (МАУ), протеинурии в анализе мочи, уровень систолического (САД) и диастолического (ДАД) артериального давления на приеме.

Если на 2-ом визите (через месяц лечения) уровень АД регистрировался более 140/90 мм рт. ст., рекомендовалось увеличение дозы Нолипрел форте до 2 табл. в сутки. Если был достигнут уровень АД менее 140/90 мм рт.ст., пациенту рекомендовалось продолжить прием Нолипрел форте в дозе 1 табл. в сутки. В индивидуальной карте также отмечался вид дополнительной антигипертензивной терапии (если требовался), переносимость препарата.

На 3 визите (через 2 месяца терапии) вновь определялся уровень САД и ДАД, указывалась дальнейшая рекомендуемая доза Нолипрел форте, вид дополнительной антигипертензивной терапии (если требовался), переносимость препарата.

На 4 заключительном визите (спустя 3 месяца от начала исследования) также отмечался достигнутый уровень САД и ДАД, рассчитывалась величина изменения САД и ДАД за весь период наблюдения, отмечалась переносимость препарата.

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

Таблица 1. **Клиническая характеристика включенных в проекте «НАВИГАТОР» больных с АГ и СД 2 типа**

Показатель		Значение (n=532)
Мужчины (n, %)		214 (40,2%)
Возраст (годы)		59,9±10,35
Масса тела (кг)		82,7±14,41(n=506)
Индекс массы тела (кг/м^2)		29,9±5,59 (n=506)
Длительность СД (годы)		6,0±6,09
Тип сахароснижающей терапии	таблетки (n, %)	470 (88,3%)
	инсулин (n, %)	37 (6,95%)
Наличие АГ в анамнезе (n, %)		519 (97,5%)
Впервые выявленная АГ (n, %)		13 (2,5%)
Длительность АГ (годы)		9,0±6,91
САД (мм рт.ст.)		161,1±16,35
ДАД (мм рт.ст.)		95,7±9,61
Исходная антигипертензивная терапия	ИАПФ (n, %)	331 (62,2%)
	Блокаторы АТ-рецепторов (n, %)	41 (7,7%)
	Диуретики (n, %)	237 (44,5%)
	Антагонисты кальция (n, %)	117 (22%)
	β-блокаторы (n, %)	146 (27,4%)
	Препараты центрального действия (n, %)	51 (9,6%)
Лечение регулярное (n, %)		247 (46,4%)
Мозговой инсульт или ТИА в анамнезе (n, %)		76 (14,3%)
Наличие ИБС (стенокардия, перенесенный инфаркт миокарда) (n, %)		204 (38,3%)
Наличие микроальбуминурии (n, %)		73 (13,7%)
Наличие протеинурии (n, %)		100 (18,8%)

(M) и стандартное отклонение (SD). Проверку выборок на соответствие нормальному распределению проводили методом трех сигм (σ-SD). При сравнении показателей в двух зависимых выборках использовали параметрический парный критерий Стьюдента и непараметрический критерий Уилкоксона. Дискретные величины сравнивали по критерию χ^2Pearson. 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±σ. Достоверными считали различия при $p<0,05$.

Результаты исследования

Всего в проекте «НАВИГАТОР» приняли участие 55 врачей-терапевтов и кардиологов ПМСП, было включено 532 больных с АГ и СД 2 типа, из них 214 (40,2%) – мужчин, 318 (59,8%) – женщин. Результаты заключительного 4-го визита получены у 523 (98,3%) больных, что свидетельствует о преобладающем большинстве пациентов, завершивших исследование.

Клиническая характеристика включенных в проект «НАВИГАТОР» больных с АГ и СД 2 типа представлена в табл. 1.

Средний возраст 532 больных с АГ и СД 2 типа, включенных в исследование, составил 59,9±10,35 лет (от 20 до 90 лет), из них младше 40 лет – 9 чел. (1,7%), от 40 (включительно) до 50 лет – 72 чел. (13,5%), от 50 до 60 лет – 175 чел (32,9%), от 60 до 70 лет

– 163 чел. (30,6%), от 70 лет и старше – 111 чел. (21,3%). Возрастной состав пациентов, включенных в исследование «НАВИГАТОР», отображен на рис. 2. Большинство пациентов имели возраст от 50 до 70 лет (63,5%).

Весьма типичными для больных с АГ и СД 2 типа оказались и антропометрические показатели (табл. 1). Так, средняя масса тела 506 больных (у которых была указана масса тела) составила 82,7±14,41 кг., а индекс массы тела – 29,9±5,591 кг/м^2, что превышает нормативные показатели. В частности, в соответствии с критериями ВОЗ низкий вес (ИМТ до 18,5 кг/м^2) отмечен у одного больного (0,19%), нормальный вес тела (ИМТ 18,5–24,9 кг/м^2) – у 67 чел. (13,2%); избыточный вес (ИМТ 25,0–29,9 кг/м^2) выявлен у 228 чел. (45%); ожирение I степени (ИМТ 30,0–34,9 кг/м^2) – у 138 чел. (27,3%), ожирение II степени (ИМТ 35,0–39,9 кг/м^2) – у 48 чел. (9,5%); ожирение III степени (ИМТ более 40 кг/м^2) – у 24 чел. (4,81%) (рис. 2). В среднем у 48,61% больных имелось ожирение, у 45% избыточная масса тела и лишь у 13,2% пациентов нормальная масса тела.

Средняя длительность СД 2 типа у обследованных больных составила 6,0±6,09 лет. При этом у 245 (46%) больных длительность СД 2 типа не превышала 5 лет, у 135 (25,4%) от 5 лет включительно до 10 лет и у 152 (28,6%) свыше 10 лет.

Абсолютное большинство больных (470 человек – 88,3%) принимали на момент исследования таблетированные сахароснижающие препараты, 37 больных (14,6%) – принимали инсулин, что вполне соответствует тактике сахароснижающей терапии, назначаемой больным СД 2 типа в Казахстане.

При первом обследовании пациентов АД в среднем по группе было равным 161,14±16,35/95,7±9,61 мм рт.ст.

97,5% больных с СД 2 типа (519 чел.) имели в анамнезе АГ и лишь у 13 (2,5%) больных АГ была

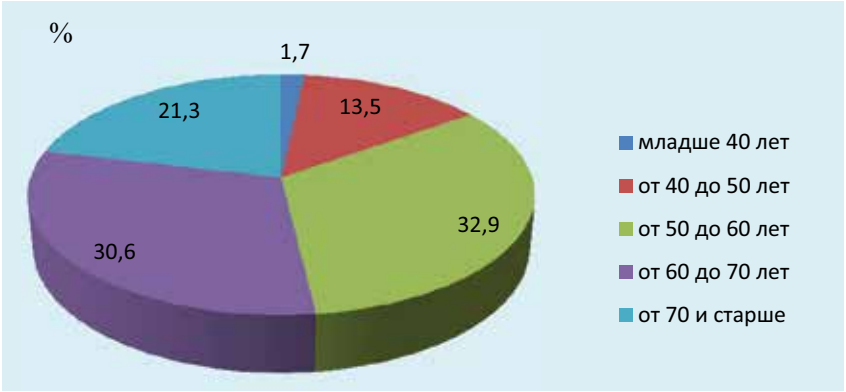


Рисунок 2. *Возрастной состав больных с АГ и СД 2 типа, включенных в проект «НАВИГАТОР»*

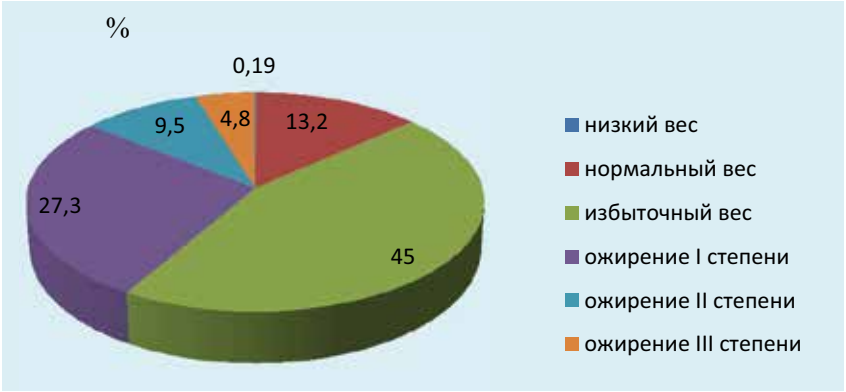


Рисунок 3. *Частота избыточного веса и ожирения у больных с АГ и СД 2 типа, включенных в проект «НАВИГАТОР»*

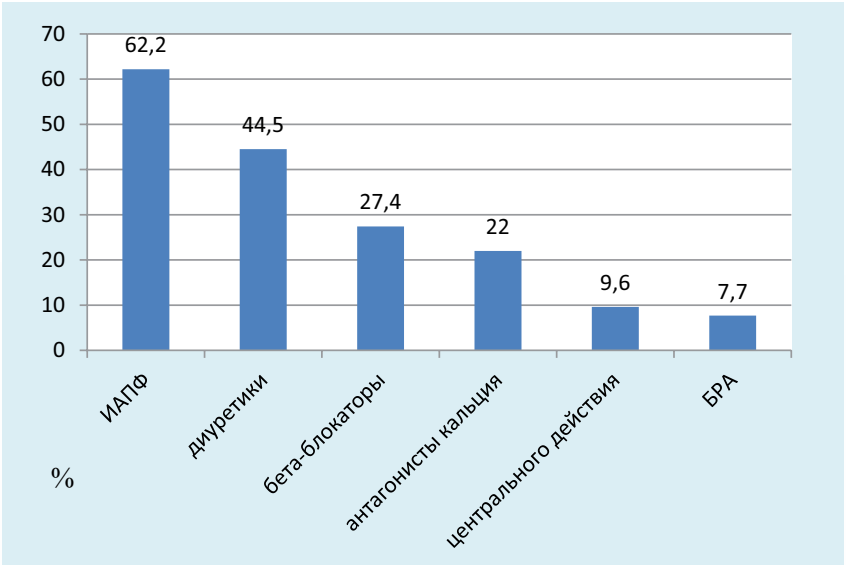


Рисунок 4. *Вид исходной антигипертензивной терапии у больных с АГ и СД 2 типа, включенных в проект «НАВИГАТОР»*

впервые выявлена, что подтверждает высокую частоту распространенности АГ у больных СД 2 типа.

В качестве антигипертензивных препаратов ИАПФ принимали 62,2% больных (331 чел.), диуретики – 44,5% больных (237 чел.), бета-блокаторы – 27,4% больных (146 чел.), антагонисты кальция – 22% больных (117 чел.), препараты центрального действия – 9,6% больных (51 чел.), блокаторы ангиотензиновых рецепторов – 7,7% (41 чел.) (рис. 4). В целом следует

отметить, что большинство больных с АГ и СД 2 типа получали современные классы антигипертензивных препаратов, прежде всего препараты, воздействующие на ренин-ангиотензиновую систему (ИАПФ+БРА) – 69,9%. Однако, к сожалению, регулярно антигипертензивную терапию получали лишь 46,4 % больных (247 чел.).

На момент включения в исследование перенесли мозговой инсульт или транзиторную ишемическую атаку 14,3% больных (76 чел.), страдали стенокардией напряжения или перенесли инфаркт миокарда – 38,3% пациентов (204 чел.), что наглядно отражает очень высокий кардиоваскулярный риск у больных с АГ в сочетании с СД 2 типа.

Кроме того, поражение почек в виде микроальбуминурии установлено у 13,7% и в виде протеинурии у 18,8%, всего у 32,5% больных с АГ и СД 2 типа.

Учитывая наличие у обследованных нами пациентов сахарного диабета 2 типа, высокую частоту встречаемости факторов риска (ожирение), признаков органного поражения (МАУ, протеинурия), ассоциированных осложнений (мозговой инсульт или транзиторную ишемическую атаку, ИБС) данную категорию пациентов, несомненно, следует отнести к группе очень высокого сердечно-сосудистого риска. При этом абсолютно оправданным представляется назначение фиксированного комбинированного антигипертензивного препарата Нолипрел форте, содержащего ИАПФ периндоприла аргинин 5 мг и метаболически нейтральный диуретик индапамид 1,5 мг. Как отмечалось выше, обоснованием для рекомендации Нолипрела форте больным с АГ и СД 2 типа служат результаты исследования ADVANCE, продемонстрировавшие возможность более интенсивного контроля АД с помощью Нолипрел форте у больных СД со значимым снижением риска развития инфаркта миокарда, инсульта, сердечно-сосудистой смертности и возникновения или усугубления существующей нефропатии [2]. В связи с чем, включенным в исследование пациентам на первом приеме назначался Нолипрел форте. В среднем на первом приеме средняя рекомендуемая доза Нолипрел форте составила 1,1±0,33 табл. В частности одному пациенту (0,2%) было назначено 0,25 табл. Нолипрела форте, 7 больным (1,31%) – 0,5 табл., 461 больным (86,6%) – 1 табл., 63 пациентам (11,9%) – суточная доза Нолипрел форте (рис. 5).

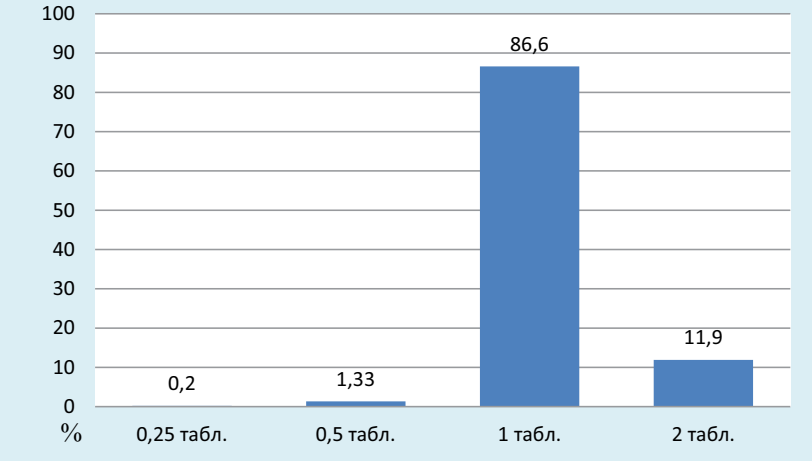


Рисунок 5. *Рекомендованные на 1 визите дозы Нолипрела форте больным с АГ и с СД 2 типа*

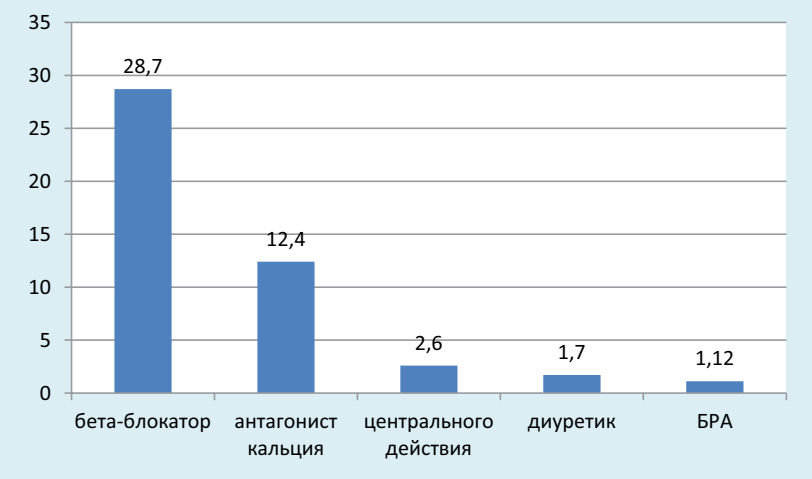


Рисунок 6. *Дополнительная антигипертензивная терапия у больных с АГ и СД 2 типа, включенным в проект «НАВИГАТОР»*

Дополнительно к терапии Нолипрел форте в случае необходимости допускалось назначение других классов антигипертензивных препаратов, с целью усиления антигипертензивного эффекта. Такое дополнение к терапии на первом приеме потребовалось 246 (46,2%) больным. Так, бета-блокатор был назначен 28,7% больным (153 чел.), антагонисты кальция 12,4% больным (66 чел.), другие (помимо индапамида) диуретики 1,7% больным (9 чел.), блокаторы ангиотензиновых рецепторов 1,12% больным (6 чел.), препараты центрального действия 2,6% больным (14 чел.) (рис. 6). Следует отметить, что комбинация БРА и иАПФ признана нерациональной после результатов исследования ONTARGET, вследствие установленного **увеличения рисков и отсутствия дополнительных преимуществ у пациентов высокого кардиоваскулярного риска в возрасте старше 55 лет и с усугублением**

проявлений ишемической нефропатии [3].

На 2 визите на фоне назначенной антигипертензивной терапии уровень САД у больных АГ с СД 2 типа составил 138,1±13,5 мм рт.ст., ДАД 85,59±7,98 мм рт.ст. Дальнейшая рекомендованная доза у 0,18% больных (1 чел.) составила 0,25 табл/сут., у 1,12% пациентов (6 чел.) – 0,5 табл/сут., у 70,9% больных (377 чел.) – 1,0 табл/сут., у 11,8% больных (63 чел.) – 2,0 табл/сут.

Дополнительно к терапии Нолипрел форте добавлен бета-блокатор 122 больным (21,9%), антагонист кальция 67 больным (12,6%), диуретик (кроме индапамида) 2 больным (0,37%), блокатор ангиотензиновых рецепторов 4 больным (0,54%), препарат центрального действия 2 больным (0,37%).

Состояние на фоне терапии было расценено пациентами при опросе как «неудовлетворительное» у 5 человек (0,93%) (отмечалось развитие побочного действия препарата – сухого кашля, препарат был отменен), как «удовлетворительное» у 17,9% больных (94 чел.), как «хорошее» у 81,7% больных (435 чел.).

На 3 визите уровень САД у больных АГ с СД 2 типа составил 129,1±11,08 мм рт.ст., ДАД 80,48±6,85 мм рт.ст. Дальнейшая рекомендованная доза у 1 больного (0,18%) составила 0,25 табл./сут., у 10 больных (1,87%) составила 0,5 табл/сут., у 385 больных (72,3%) – 1,0 табл/сут., у 131 больного (24,6%) – 2,0 табл/сут.

Дополнительно к терапии Нолипрела форте добавлен бета-блокатор 111 больным (21,1%), антагонист кальция – 45 больным (8,57%), диуретик (кроме индапамида) 1 больному (0,19%), блокатор ангиотензиновых рецепторов – 3 больным (0,57%), препарат центрального действия 8 больным (1,52%).

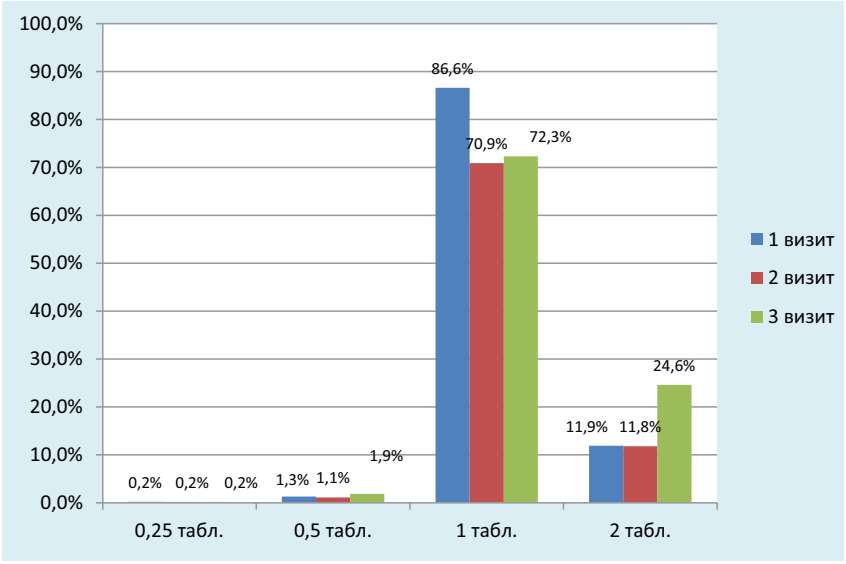


Рисунок 7. *Динамика назначенных доз Нолипрел форте больным с АГ и СД 2 типа в ходе 1-3 визитов*

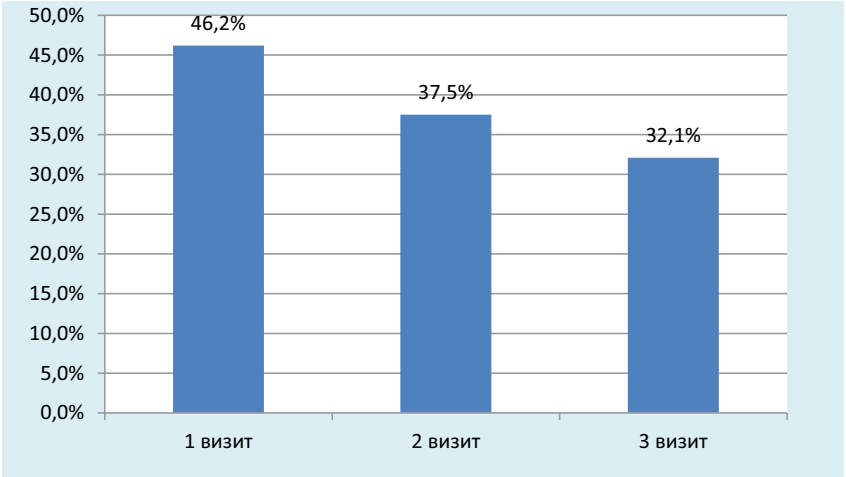


Рисунок 8. *Динамика частоты назначения дополнительной антигипертензивной терапии больным с АГ и СД 2 типа в ходе 1-3 визитов*

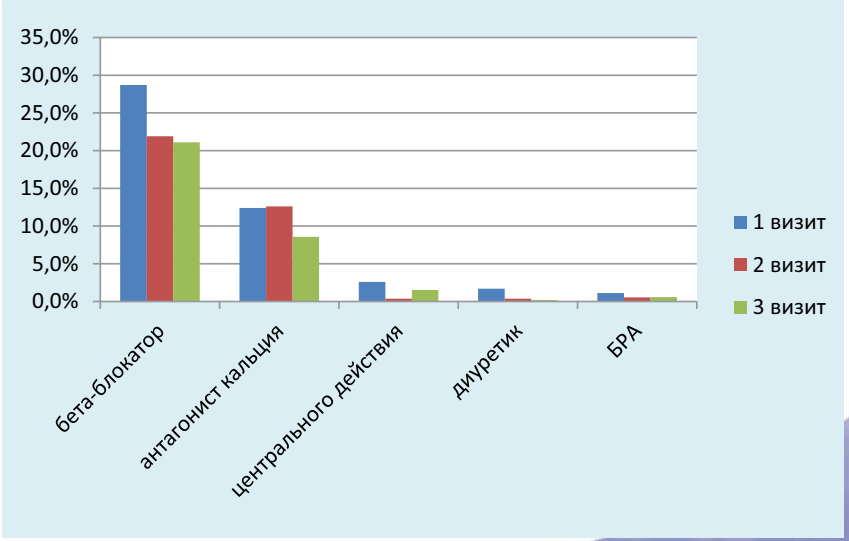


Рисунок 9. *Динамика частоты назначения различных классов дополнительной антигипертензивной терапии больным с АГ и СД 2 типа в ходе 1-3 визитов*

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

Средние уровни АД	1 визит (n=532)	2 визит(n=525)	3 визит(n=523)	4 визит(n=523)
САД (мм рт.ст.)	161,1±16,35	138,1±13,5*	129,1±11,08**	125,3±10,13***
Разница в уровне САД в сравнении с 1 визитом	-	Δ 23 мм рт.ст.	Δ 32 мм рт.ст	Δ 35,8 мм рт.ст
ДАД (мм рт.ст.)	95,7±9,61	85,59±7,98*	80,48±6,85**	78,44±6,36***
Разница в уровне ДАД в сравнении с 1 визитом	-	Δ 10,11 мм рт.ст.	Δ 15,22 мм рт.ст.	Δ 17,26 мм рт.ст.

Примечание: * – *различие между1 и 2 визитами;* ** - *различие между 1 и 3 визитами;* *** – *различие между 1 и 4 визитами.*

Состояние на фоне терапии было расценено пациентами при опросе как «неудовлетворительное» у 2 человек (0,38%) (отмечалось развитие побочного действия препарата – сухого кашля, препарат был отменен), как «удовлетворительное» у 18,8% больных (99 чел.), как «хорошее» у 80,7% больных (424 чел.).

На 4 заключительном визите уровень САД у больных АГ с СД 2 типа составил 125,3±10,13 мм рт. ст., ДАД 78,44±6,36 мм рт.ст.

Состояние на фоне терапии в конце исследования было расценено пациентами при опросе как «удовлетворительное» у 26,4% больных (67 чел.), как «хорошее» у 87,1% больных (456 чел.).

В целом в исследовании динамика назначенных доз Нолипрел форте в ходе 1-3 визитов отражена на рис. 7. Отмечена тенденция к некоторому увеличению назначения Нолипрел форте в дозировке 2 табл./сут с исходных 11,9% до 24,8% к 3 визиту, а также соответствующего снижения частоты назначения дозы 1 табл./сут.

Примечательно, что с увеличением продолжительности лечения отмечается снижение частоты назначения, помимо Нолипрел форте, другой антигипертензивной терапии, в среднем с 46,2% до 32,1% (рис. 8 и 9). При этом сохранялось преобладающее назначение в качестве вторых препаратов – бета-блокатора и антагониста кальция (рис. 9).

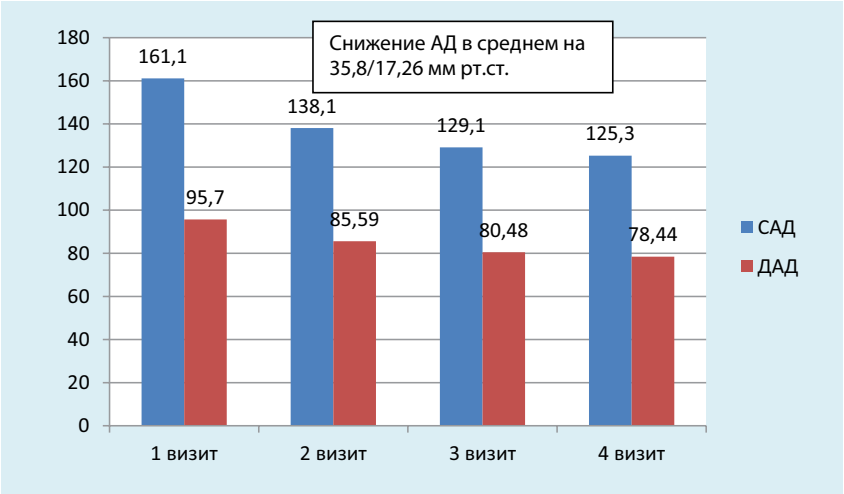


Рисунок 10. *Динамика уровней САД/ДАД на фоне 3-месячной терапии Нолипрел форте больных с АГ и СД 2 типа в ходе 2, 3 и 4 визитов*

Таблица 3. **Динамика состояний больных на фоне терапии Нолипрел форте в ходе исследования «НАВИГАТОР»**

Состояние больных	2 визит (n=525)	3 визит (n=523)	4 визит (n=523)
Неудовлетворительное	5 (0,93%)	2 (0,38%)	-
Удовлетворительное	94 (17,9%)	99 (18,8%)	67 (12,8%)
Хорошее	435 (81,7%)	424 (80,7%)	456 (87,1%)

Динамика уровней АД на фоне назначения Нолипрел форте пациентам с АГ и СД представлена в табл. 2. Отмечено значимое снижение как САД, так и ДАД, начиная уже со второго визита. В целом, целевой уровень АД достигнут на фоне терапии Нолипрел форте уже ко второму визиту. Общее снижение САД/ДАД за весь период наблюдения (3 месяца) составило 35,8/17,26 мм рт.ст. (рис. 10).

Достижение целевого уровня САД ниже 140 мм рт.ст. составила 84,2%, целевого уровня ДАД ниже 90 мм.рт.ст. – 90,1%, в целом по всем больным АГ целевого уровня САД/ДАД ниже 140/90 мм рт.ст. – 85,7%.

Динамика переносимости терапии Нолипрел форте представлена в табл. 3. В ходе лечения (2 и 3 ви-

зиты) побочный эффект в виде сухого кашля возник у 7 больных (1,3%), в связи с чем препарат был отменен. К концу исследования удовлетворительная и хорошая переносимость отмечена у всех пациентов.

Обсуждение

Сердечно-сосудистые осложнения остаются ведущей причиной смертности у больных СД 2 типа. Важным фактором, увеличивающим сердечно-сосудистую заболеваемость и смертность при СД 2 типа является наличие АГ [4]. В исследовании MRFIT [5] продемонстрировано, что АГ ассоциируется с 2-3-кратным увеличением абсолютного риска сердечно-сосудистой смертности у больных СД 2 типа по сравнению с пациентами без диабета. Таким образом, контроль АД у больных СД 2 типа может иметь решающее значение для улучшения прогноза.

В настоящее время согласно рекомендациям ЕОК/ЕОАГ 2007 г. наличие СД у больных АГ определяет очень высокий сердечно-сосудистый риск, что подразумевает необходимость назначения комбинированной антигипертензивной терапии уже на первой ступени лечения [6].

На сегодняшний момент одной из наиболее рациональных комбинаций для лечения АГ признано сочетание иАПФ и диуретика. Диуретик + иАПФ – высокоэффективная комбинация, обеспечивающая воздействие на два основных патофизиологических механизма АГ: задержку натрия и воды и активацию ренин-ангиотензиновой системы. Эффективность данной комбинации продемонстрирована при низко-, нормо- и высокорениновой АГ [7]. Частота контроля АГ при использовании данной комбинации повышается до 80% [8] при снижении вероятности развития побочных эффектов. иАПФ устраняют гипокалиемию, гипомагниемию, дислипидемию, нарушения углеводного обмена, которые могут развиваться при монотерапии диуретиками.

В настоящее время наибольшей доказательной базой, т.е. данными относительно эффективности и безопасности, полученными при проведении крупных многоцентровых исследований, из препаратов, применяющихся для лечения повышенного АД у больных СД, обладает комбинированный препарат Нолипрел форте, представляющий собой комбинацию иАПФ периндоприла аргинин и метаболически нейтрального диуретика индапамида [9].

Данные об эффективности именно этой комбинации антигипертензивных препаратов были получены при проведении одного из крупнейших исследования – ADVANCE, включавшего более 11 тысяч пациентов с СД 2 типа. Результаты данного исследования продемонстрировали, что интенсивный контроль АД с помощью Нолипрела форте у больных СД позволили убрать не только достичь целевых уровней АД, но и снизить риск общей смертности на 14%, кардиоваскулярной смертности на 21% при прекрасной переносимости и метаболической нейтральности Нолипрел форте [2].

В связи с этим, нами было проведено исследование «НАВИГАТОР», **целью** которого явилась оценка качества контроля АГ у пациентов с СД 2 типа и клинической эффективности применения фиксированного комбинированного антигипертензивного препарата Нолипрел форте на амбулаторном приеме в реальной клинической практике.

В целом анализ результатов исследования, продолжавшегося 3 месяца, показал значимое снижение уровня АД уже спустя 1 месяц терапии. Целевой уровень АД достигнут на фоне терапии Нолипрел форте также через месяц. Общее снижение АД за весь период наблюдения (3 месяца) составило 35,8/17,26 мм рт. ст. Достижение целевого уровня АД ниже 140 мм рт.ст. составило 85,7%. При этом частота побочного эффекта в виде сухого кашля составила лишь 1,3%. Удовлетворительная и хорошая переносимость отмечена у подавляющего большинства пациентов. Следовательно, в реальной клинической практике на амбулаторном приеме результаты исследования ADVANCE в плане уровня снижения АД и переносимости терапии Нолипрел форте полностью подтверждаются.

В соответствии с результатами исследования ADVANCE проведение подобной терапии у 79 больных СД 2 типа в течение 5 лет предупредит одну смерть от всех причин [2]. Улучшение контроля за АД с помощью Нолипрел форте у больных СД 2 типа может привести к реальному снижению смертности, что является убедительным аргументом для повсеместного внедрения названного лечения больных СД 2 типа в рутинную клиническую практику.

Заключение

Терапия Нолипрел форте у больных с АГ и СД 2 типа в течение 3-х месяцев обеспечила значимое снижение САД/ДАД в среднем на 42/16,3 мм рт.ст. с достижением целевого уровня АД к концу терапиив 85,7% случаев.

Наиболее часто назначаемая доза Нолипрел форте (72,3%) в исследовании составила 1 табл. в сутки.

Препарат продемонстрировал очень хорошую переносимость – частота развития побочного действия (сухого кашля), потребовавшего отмены препарата составила 1,3%.

Широкое использование Нолипрел форте у больных СД 2 типа в клинической практике, несомненно, будет способствовать улучшению контроля АД и снижению сердечно-сосудистого риска у данной категории пациентов. ■

Список литературы находится в редакции

Итоги акции для населения «День сердца», организованной НИИ кардиологии и внутренних болезней совместно с компанией «SANTO Member of Polpharma Group»

Джунусбекова Г.А., Ибрагимова И.Н., Омарова А.К.
НИИ кардиологии и внутренних болезней МЗ РК, г. Алматы

В настоящее время сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ) являются главной причиной смерти в мире: ежегодно они уносят более 17 миллионов человеческих жизней [1]. Всемирный День сердца, отмечаемый ежегодно в последнее воскресенье сентября, впервые был организован в 1999 году по инициативе Всемирной федерации сердца. Эту акцию поддержали Всемирная организация здравоохранения, ЮНЕСКО и другие значимые организации.
Цель введения Всемирного Дня сердца – повысить осознание в обществе опасности, которая вызвана эпидемией ССЗ в мире, а также инициировать всеобъемлющие профилактические меры в отношении артериальной гипертонии, ишемической болезни и мозгового инсульта во всех группах населения.

Всемирный День сердца проводится под девизом «Сердце для жизни». В программу Дня сердца входят массовая оценка здоровья, публичные лекции, спектакли, научные форумы, выставки, концерты, фестивали, организованные прогулки и спортивные состязания [1].

НИИ кардиологии и внутренних болезней совместно с фармацевтической компанией «SANTO Member of Polpharma Group» к Всемирному Дню сердца провели акцию в местах массового скопления населения (супермаркетах, ЦОНах, ТРЦ) с последующей бесплатной консультацией выявленных лиц с повышенным артериальным давлением кардиологами в поликлинике НИИ кардиологии и внутренних болезней.

Целью акции «День сердца», организованной НИИ кардиологии и внутренних болезней совместно с компанией «SANTO Member of Polpharma Group», явилось повышение информированности населения о наиболее важном сердечно-сосудистом факторе риска: артериальной гипертонии (АГ), а также выявление лиц с повышенным артериальным давлением (АД).

Материал и методы

Измерение АД у всех обратившихся лиц в местах массового скопления населения (супермаркетах) ртутным тонометром в положении сидя, через 10 мин отдыха, трехкратно с интервалами 2 минуты. Для анализа использовали среднюю величину трех измерений [2].

Результаты акции

Всего в рамках акции «День сердца» был измерен уровень АД у 872 лиц (604 женщины/268 мужчин), средний возраст 40,9±14,73 лет. Средний возраст обследованных женщин составил 40,7±15,07 лет, мужчин – 41,5±14,06 лет. Из всех 872 обследованных лиц имели в анамнезе артериальную гипертонию – 299 человек (34,3%), из них регулярно принимают антигипертензивные препараты лишь 168 человек (56,1% из имеющих в анамнезе АГ). Нормальный уровень артериального давления (САД/ДАД<140/90 мм.рт.ст.) был отмечен у 596 человек (68,3% из всех обследованных лиц). Соответственно повышенный уровень АД (САД/ДАД≥140/90 мм рт.ст.) имели 276 человек или 31,7%.

Из 168 лиц, имеющих в анамнезе АГ и регулярно принимающих антигипертензивные препараты, нормальный (целевой) уровень АД имели лишь 46 больных (27,4%), что свидетельствует о низком контроле АД у больных с АГ.

Таблица 1. **Клиническая характеристика всех обследованных лиц**

Показатель	Значение показателя у обследованных лиц (n=872)
Возраст	41,5±14,06
Пол (муж/жен)	268 (30,7%)/604 (69,3%)
АГ в анамнезе	299 (34,3%)
САД	123,6±22,04
ДАД	79,04±13,6
Прием антигипертензивных препаратов	168 (56,1%)
Направлены на консультацию к кардиологу	276 (31,7%)

Анализ клинических характеристик всех обследованных лиц представлен в табл. 1.

Далее мы проанализировали клинические характеристики лиц в зависимости от наличия повышенного АД в табл. 2. Средний уровень АД в основной группе наблюдения составил 147,2±18,3/93,2±11,04 мм рт.ст., в группе контроля 110,1±11,7/70,8±8,04 мм рт.ст. (p<0,0001). Среди лиц с повышенным АД значительно преобладали лица более старшего возраста; мужчины; лица, имеющие в анамнезе АГ и принимающие антигипертензивные препараты. Все больные с АГ были направлены на консультацию к кардиологу для решения вопроса о необходимости назначения антигипертензивных препаратов либо для коррекции получаемой антигипертензивной терапии.

Таблица 2. **Клиническая характеристика обследованных лиц в зависимости от наличия повышенного АД**

Показатель	Нормальное АД (n=596)	Повышенное АД (n=276)	P
Возраст	41,5±14,06	49,0±13,35	<0,0001
Пол (муж/жен)	83 (13,9%)/513 (86,1%)	185 (67%)/91 (33%)	<0,0001
АГ в анамнезе	60 (10,0%)	239 (80%)	<0,0001
САД	110,1±11,7	147,2±18,3	<0,0001
ДАД	70,8±8,04	93,2±11,04	<0,0001
Прием антигипертензивных препаратов	27 (4,5%)	141 (51%)	<0,0001
Направлены на консультацию к кардиологу	-	276 (100%)	<0,0001

Затем был проведен анализ клинических характеристик обследованных пациентов в зависимости от возраста и пола (табл. 3 и 4). Среди обследованных мужчин в сравнении с женщинами значительно преобладали уровни САД и ДАД, среди них больше отмечено лиц с повышенным уровнем АД (САД≥140 и/или ДАД≥90 мм рт.ст.), направленных на консультацию к кардиологу.

У лиц старше 50 лет больше наблюдалось лиц с анамнезом АГ, наличием повышенного уровня АД, принимающих антигипертензивные препараты и направленных к кардиологу. У лиц старше 50 лет значимо преобладали уровни САД и ДАД.

Следовательно, в результате акции «День сердца» был измерен уровень артериального давления у 872 лиц, среди которых выявлено 276 человек (31,7%) с повышенным уровнем АД. Из выявленных лиц с повышенным АД 239 человек (80%) уже имели в анамнезе артериальную гипертонию, но получали антигипертензивные препараты лишь 141 больной (58,9%). Таким образом, более половины больных с АГ знали о своем заболевании, но не принимали необходимую терапию. Остальные 98 пациентов (41,1%) регулярно принимали антигипертензивные препараты, но не достигали целевого уровня АД. Впервые выявлено было 37 человек с повышенным АД. Все вышеуказанные пациенты с повышенным АД были направлены на консультацию к кардиологу для верификации диагноза, назначения немедикаментозной и медикаментозной терапии.

Среди всей группы лиц с повышенным АД, в соответствии с литературными данными, преобладали лица более старшего возраста и мужчины. Следует отметить, что у всех обследованных мужчин значимо преобладали уровни САД и ДАД, среди них больше отмечено лиц с повышенным уровнем АД (САД≥140 и/или ДАД≥90 мм рт.ст.), направленных на консультацию к кардиологу. Среди обследованных лиц старшего возраста (старше 50 лет) больше наблюдалось лиц с анамнезом АГ, наличием повышенного уровня АД, принимающих антигипертензивные препараты и направленных к кардиологу. Следовательно, результаты акции еще раз продемонстрировали, что мужчины, а также лица старше 50 лет, должны быть приоритетными группами для скрининга АГ [3].

В последних Европейских рекомендациях по профилактике ССЗ 2012 года отмечено, что скрининг факторов риска ССЗ (включая АГ) следует проводить мужчинам в возрасте старше 40 лет и женщинам старше 50 лет или в постменопаузальном периоде [3]. Подобный подход позволяет снизить затраты и повысить эффективность скрининговых программ на факторы риска ССЗ, а также снижает вероятность ложноположительных результатов. Как известно, в Казахстане с 2009 г. проводится Национальный скрининг на раннее выявление болезней системы кровообращения (БСК) и их факторов риска [4]. Целевыми группами обследования являются взрослые лица от 18 до 64 лет, не находящиеся на диспансерном учете по поводу БСК. Обследуются лица в 18, 25 лет и далее до 40 лет через каждые 5 лет. Лица от 40 до 64 лет проходят скрининг каждые 2 года. В резуль-

Таблица 3. **Клиническая характеристика обследованных пациентов в зависимости от пола**

Показатель	Мужчины (n=268)	Женщины (n=604)	P
Возраст	41,5±14,06	40,7±15,07	нд
АГ в анамнезе	86 (32%)	213 (35,2%)	нд
САД	128,7±20,22	121,4±22,35	<0,0001
ДАД	82,2±13,02	77,6±13,63	<0,0001
Повышенный уровень АД	115 (42,9%)	161 (26,6%)	<0,0001
Прием антигипертензивных препаратов	47 (17,5%)	121 (20%)	нд
Направлены на консультацию к кардиологу	115 (42,9%)	161 (26,6%)	<0,0001

Таблица 4. **Клиническая характеристика обследованных пациентов в зависимости от возраста**

Показатель	Младше 50 лет (n=611)	Старше 50 лет (n=261)	P
Возраст	33,4±9,85 лет	58,7±7,11	<0,0001
Пол (муж/жен)	182 (29,8%)/429 (70,2%)	86 (32,9%)/175 (67,1%)	нд
АГ в анамнезе	137 (23,1%)	162 (62%)	<0,0001
САД	118,0±18,97	136,7±23,01	<0,0001
ДАД	76,7±12,91	84,7±13,63	<0,0001
Повышенный уровень АД	141 (23,8%)	135 (48,4%)	<0,0001
Прием антигипертензивных препаратов	50 (8,43%)	118 (42,3%)	<0,0001
Направлены на консультацию к кардиологу	141 (23,8%)	135 (48,4%)	<0,0001

тате включения в скрининг на БСК лиц до 40 лет превалирует частота обследования молодых лиц с низкой выявляемостью БСК, что обуславливает недостаточную эффективность скрининга, значительное увеличение затрат и большую вероятность ложноположительных результатов. Так за 9 месяцев 2012 г. из осмотренных по РК в ходе скрининга 2071816 человек, было выявлено лиц с БСК 102587 чел. или 7,38%. В разрезе возраста наибольший процент лиц с БСК выявлен в возрасте 64-х лет (18,58%), наименьший процент – в возрасте 18 лет (0,32%).

Процент обследованных в возрасте младше 40 лет составил 32,25%, от 40 лет и старше – 67,75%. При этом процент выявленных лиц с БСК в возрасте до 40 лет составил – 4,42%, в возрасте от 40 лет и старше – 95,58%, что наглядно подтверждает эффективность скрининга БСК среди лиц старшего возраста.

Также следует отметить необходимость проведения скрининга не только на выявление ССЗ (АГ, ИБС), а на установление лиц с высоким сердечно-сосудистым риском. Для этого используется система Heart Score (www.heartscore.org). (Класс доказанности I, уровень С) [7].

Для определения риска достаточно пять показателей: пол, возраст, отношение к курению, уровень САД, уровень холестерина. Согласно шкале Score, к лицам с высоким сердечно-сосудистым риском относят: 1) лица с расчетным Score>5%; 2) с сахарным диабетом 1-2 типов; 3) с хронической болезнью почек с расчетной скоростью клубочковой фильтрации менее 49 мкмоль/л. В настоящее время все основные 5 показателей системы Heart Score определяются в ходе национального скрининга на БСК, поэтому рекомендуется обязательная стратификация риска обследуемых лиц участковым терапевтом или врачом общей практики поликлиники по итогам скрининга, а лица с высоким сердечно-сосудистый риском должны быть направлены в школы здоровья.

НИИ кардиологии и внутренних болезней и компанией «SANTO Member of Polpharma Group» запланировано проведение последующих бесплатных профилактических акций по выявлению лиц с высоким сердечно-сосудистым риском. ■

Список литературы находится в редакции

Рекомендации Европейского общества кардиологов по лечению сердечно–сосудистых заболеваний во время беременности

Авторы/члены рабочей группы:
VeraRegitz-Zagrosek (Chairperson) (Germany), Carina Blomstrom Lundqvist (Sweden), Claudio Borghi (Italy), Renata Cifkova (Czech Republic), Rafael Ferreira (Portugal), Jean-Michel Foidart (Belgium), J.SimonR. Gibbs (UK), ChristaGohlke-Baerwolf (Germany), Bulent Gorenek (Turkey), Bernard Iung (France), Mike Kirby (UK), Angela H.E., M. Maas (TheNetherlands), Joao Morais (Portugal), Petros Nihoyannopoulos (UK), Petronella G. Pieper (The Netherlands), Patrizia Presbitero (Italy), Jolien W. Roos-Hesselink (The Netherlands), Maria Schaufelberger (Sweden), Ute Seeland (Germany), Lucia Torracca (Italy).

Комитет Европейского общества кардиологов по практическим рекомендациям:
Jeroen Bax, (CPG Chairperson) (The Netherlands), Angelo Auricchio (Switzerland), Helmut Baumgartner (Germany), Claudio Ceconi (Italy), Veronica Dean (France), Christ iDeaton (UK), Robert Fagard(Belgium), Christian Funck-Brentano (France), David Hasdai (Israel), Arno Hoes (The Netherlands), Juhani Knuuti (Finland), Philippe Kolh (Belgium), Theresa McDonagh (UK), Cyril Moulin (France), Don Poldermans (TheNetherlands), Bogdan A. Popescu (Romania), Zeljko Reiner (Croatia),Udo Sechtem (Germany), Per Anton Sirnes (Norway), Adam Torbicki (Poland), Alec Vahanian (France), Stephan Windecker (Switzerland).

Вашему вниманию предлагается раздел Рекомендаций Европейского общества кардиологов по лечению сердечно–сосудистых заболеваний во время беременности, посвященный расстройствам, связанным с артериальной гипертензией.

ЧАСТЬ 9. СОСТОЯНИЯ, СВЯЗАННЫЕ С АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИЕЙ

Нарушение регуляции артериального давления (АД) (гипертензивные расстройства) у беременных остается главной причиной материнской заболеваемости и смертности, а также основной причиной заболеваемости и смертности плода и новорожденного в раннем неонатальном периоде как в развитых, так и в развивающихся странах. Такие беременные пребывают в группе высокого риска развития таких тяжелых осложнений, как преждевременная отслойка плаценты, нарушения церебрального кровообращения, органная недостаточность и синдром диссеминированного внутрисосудистого свертывания. Плод, в свою очередь, может подвергаться следующим рискам: задержке внутриутробного развития и преждевременной и внутриутробной смерти. Гипертензия является наиболее распространенной медицинской проблемой у беременных, которая осложняет течение до 15% всех беременностей и в 1/4 случаев является причиной обращения беременных за медицинской помощью.

9.1. Диагностика и оценка риска

Наличие высокого артериального давления (АД) диагностируется 2 методами: с помощью ртутного сфигмоманометра в положении сидя или с помощью анероидного (безжидкостного) прибора. Альтернативным методом является измерение артериального давления в положении лежа на левом боку. Для определения уровня АД необходимо использовать только откалиброванные аппараты. Гипертензия у беременных, которая диагностирована в амбулаторных условиях, является более значимым показателем для прогнозирования исходов, чем повышенные значения АД, определенные в стационаре.

Базовые лабораторные показатели и тесты, которые необходимо определять/проводить у беременных с гипертензией, следующие: анализы мочи, общий анализ крови, гематокрит, ферменты печени, креатинин и мочевая кислота. Уровень протеинурии определяется путем сбора проб мочи на протяжении 24 часов (в случае показателя > 2 г/день показано проведение более тщательного наблюдения, в случае > 3 г/ день – госпитализация в стационар). Для исключения асимптомного течения феохромоцитомы беременным с гипертензивным синдромом показано проведение ультразвукового исследования надпочечников, а также определение уровня метанефрина и норметанефрина в моче, что в случае неосведомленности о данной патологии в период развития схваток может привести к фатальным последствиям. Проведение допплерографии маточных артерий во 2-м триместре беременности (>16 недель) позволяет выявить признаки утероплацентарной гипоперфузии, которая напрямую связана с высоким риском развития преэ-

клампсии и внутриутробной задержки развития плода у женщин из группы как высокого, так и низкого риска развития данного осложнения.

9.2. Определение и классификация гипертензивного синдрома у беременных

Определение гипертензии у беременных основано на абсолютных показателях АД (САД ≥140–159 мм рт.ст. или ДАД ≥90 мм рт.ст.); она определяется как умеренная при показателях САД/ДАД 140–159/90–109 мм рт.ст. или как тяжелая при показателях ≥160/110 мм рт.ст., что отличается от критериев European Societyof Hypertension (ESH)/ESC.

Гипертензия при беременности не является единой нозологической сущностью, но включает ряд патологических состояний:

- ранее существовавшую гипертензию;
- гестационную гипертензию (связанную с беременностью);
- ранее существовавшую гипертензию и «наслоившуюся» на нее гестационную гипертензию с протеинурией;
- антенатальную неклассифицированную гипертензию.

9.2.1. Ранее существовавшая гипертензия

Данный вид гипертензии осложняет течение беременности в 1-5% случаев и определяется повышением показателей АД ≥ 140/90 мм рт.ст., что либо уже имеет место до развития беременности, либо возникает в период до 20-й недели беременности. Гипертензия обычно сохраняется более чем 42 дня в послеродовом периоде; данный вид гипертензии может сопровождаться протеинурией.

Женщины с недиагностированной гипертензией могут быть нормотониками в раннем периоде беременности в связи с тенденцией понижения АД в первом триместре беременности. Данный процесс может маскировать ранее существовавшую гипертензию, и в случае выявления повышенного давления с течением беременности данный вид гипертензии зачастую расценивается как гестационный.

9.2.2. Гестационная гипертензия

Гестационная гипертензия – индуцированный беременностью тип гипертензии с протеинурией или без нее, осложняющий до 6-7% беременностей. Данный вариант сопровождается клинически выраженной протеинурией (≥ 0,3 г/день в моче за 24 часа или ≥30 мг/моль креатинина мочи в отдельно взятом образце мочи), данное состояние трактуется клиницистами как преэклампсия. Гестационная гипертензия развивается после 20 недель гестации и разрешается по истечении 42 дней послеродового периода. Данный тип гипертензии сопровождается снижением перфузии органов.

Преэклампсия – специфичный для беременности синдром, возникающий в середине беременности и проявляющийся de novo возникшей гипертензией, которая сопровождается новым витком развития протеинурии ≥0,3 г за 24 часа. Это системное расстройство, которое имеет значение как для матери, так и для плода. Отеки больше не рассматриваются как диагностический критерий данного патологического состояния, поскольку они сопровождают течение до 60% всех нормальных беременностей. В общем преэклампсия осложняет течение до 5-7% всех беременностей, причем уровень развития данного патологического состояния повышается до 25% у женщин с гипертензией в анамнезе. Преэклампсия чаще развивается при первой беременности, при многоплодной беременности, хориоаденоме или диабете. Данный процесс сопровождается развитием фетоплацентарной недостаточности, что часто приводит к задержке развития плода. Кроме того, преэклампсия является одной из главных причин недоношенности новорожденных и низкой массы тела при рождении (< 1500 г) до 25% всех детей.

Симптомы тяжелой преэклампсии следующие:

- боли в верхнем правом квадранте живота/эпигастральные боли, связанные с отеком печени и кровоизлияниями в печень;
- головные боли ± нарушения зрения (отек головного мозга);
- слепота центрального характера (связанная с поражением затылочных долей);
- гиперрефлексия ± клонусы;
- судорожный синдром (отек головного мозга);
- HELLP-синдром: гемолиз, повышение уровня ферментов печени, тромбоцитопения.

Ведение пациентов с преэклампсией в первую оче-

редь направлено на распознание данного патологического состояния и в конечном счете на родоразрешение, что излечивает пациентку.

Поскольку протеинурия может быть поздним признаком преэклампсии, необходимо думать о наличии данного патологического состояния, когда гипертензия, развившаяся de novo, сопровождается головной болью, нарушением зрения, болью в животе, патологическими показателями лабораторных тестов, в особенности низким уровнем тромбоцитов и повышенным уровнем ферментов печени; таких пациентов необходимо лечить так, как пациентов с преэклампсией.

9.2.3. Ранее существовавшая гипертензия и «наслоившаяся» на нее гестационная гипертензия с протеинурией

Когда ранее существовавшая гипертензия сопровождается еще большим повышением показателей АД и увеличением уровня экскреции белка ≥3 г/день в 24-часовых пробах мочи после 20-й недели гестации, данное патологическое состояние классифицируется как «ранее существовавшая гипертензия и «наслоившаяся» на нее гестационная гипертензия с протеинурией».

9.2.4. Антенатальная неклассифицированная гипертензия

В том случае, когда первое определение АД осуществлено лишь спустя 20 недель гестации и отмечено его повышение (с системными проявлениями гипертензии или без них), данное патологическое состояние рассматривается как антенатальная неклассифицированная гипертензия. В таких случаях рекомендовано проведение повторного обследования на 42-й день послеродового периода или позже.

9.3. Ведение беременных пациенток с гипертензией

У большинства женщин, которые страдают гипертензией во время беременности, отмечается умеренное повышение АД (140-160/90-109 мм рт.ст.), и они находятся в группе низкого риска развития кардиоваскулярных осложнений на протяжении довольно короткого периода беременности. Женщины, страдающие эссенциальной гипертензией при нормальной функции почек, относятся к группе рожениц с хорошим исходом беременности как для матери, так и для ребенка. Такие женщины являются кандидатами для проведения немедикаментозной коррекции повышенного АД, поскольку нет доказательств того, что фармакологическая терапия приводит к улучшению исходов беременности в раннем неонатальном периоде. Некоторым женщинам с ранее леченной гипертензией терапию можно приостанавливать на период первой половины беременности, что связано с физиологически обусловленным снижением АД в данном периоде. Несмотря на это, за такими женщинами необходимо тщательно наблюдать и при необходимости возобновлять лечение.

Более 30 лет назад было проведено только одно исследование по лечению гипертензии а-метилдопой у беременных с длительным наблюдением за рожденными (7,5 года).

9.4. Немедикаментозная коррекция и профилактика гипертензии беременных

Немедикаментозная коррекция показана беременным, у которых цифры АД не превышают 140-150 для САД и 90-99 для ДАД, либо при повышении обоих показателей в указанных пределах. Для подтверждения диагноза и исключения тяжелой гестационной гипертензии (преэклампсии), в лечении которой роды являются единственным эффективным методом, может потребоваться кратковременное пребывание в стационаре. Программа лечения напрямую зависит от показателей АД, гестационного возраста и наличия материнских факторов риска и факторов риска плода; она включает тщательное обследование, постельный режим в положении на левом боку, нормальную диету без ограничения потребления соли, особенно при приближении родов, поскольку низкое потребление соли приводит к снижению объема внутрисосудистой жидкости. Потребление кальция не менее 1 г/день на протяжении беременности почти наполовину снижает риск развития преэклампсии без причинения какого-либо вреда. Данный эффект был наиболее выраженным у женщин группы высокого риска развития преэклампсии. Хотя данные относительно применения препаратов кальция с целью профилактики гипертензивных нарушений довольно противоречивы. Использование рыбьего жира наряду с использованием витаминов и микроэлементов не играет важной роли в профилактике развития гипертензивных состояний. Небольшие дозы ацетилсалициловой кислоты (75-100 мг) применяют с профилактической целью у женщин с ранней (< 28 недель) преэклампсией. Препарат принимают перед сном до наступления беременности или с момента постановки диагноза «беременность», но до 16 недель гестации, причем препарат продолжают принимать до родов. Женщинам, которые страдают от ожирения, похудение в период беременности не рекомендуется, поскольку данный процесс может привести к недостаточной массе новорожденного и последующему замедленному набору массы у ребенка. Несмотря на это, установлено, что ожирение у матери может отрицательно влиять как на мать, так и на плод, поэтому были определены оптимальные параметры массы для беременных. У беременных женщин с нормальным индексом массы тела (ИМТ < 25 кг/м^2) рекомендованный набор массы в период беременности составляет 11,2–15,9 кг, для женщин с избыточной массой (ИМТ 25–29,9 кг/м^2) – 6,8-11,2 кг, для женщин, страдающих от ожирения (ИМТ ≥ 30 кг/м^2), – менее 6,8 кг.

9.5. Фармакологическое лечение гипертензии у беременных

Медикаментозное лечение тяжелых форм гипертензии у беременных не только показано, но и оказывает существенный благоприятный эффект, хотя лечение менее тяжелых форм остается спорным вопросом. Несмотря на то что терапия может оказывать положительное влияние на организм матери посредством снижения АД, пониженное АД может приводить к ухудшению маточно-плацентарной перфузии и ставить под угрозу развитие плода.

Женщины с гипертензией в анамнезе могут продолжать терапию, однако стоит помнить, что прием ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента, блокаторов рецепторов ангиотензина и прямых ингибиторов ренина строго противопоказан в связи с их высокой фетотоксичностью, в частности, во втором и третьем триместре беременности. При приеме препаратов данных групп в первом триместре беременности необходимо заменить последние на другой препарат и проводить тщательное мониторирование состояния плода, включающее УЗИ плода. Подобный мониторинг рекомендован и зачастую является достаточным.

а-метилдопа является препаратом выбора при долгосрочном применении гипертензии беременных. Эффективность a/b-блокатора лабеталола сравнима с таковой для а-метилдопы. При наличии тяжелой гипертензии возможно внутривенное введение метопролола. Блокаторы кальциевых каналов, например нифедипин (для перорального применения) или исрадипин, являются препаратами второй линии терапии. Эти препараты могут применяться в неотложных ситуациях, связанных с гипертензией, в частности для купирования гипертензии при преэклампсии. Потенциальный синергизм влияния данных препаратов с сульфатом магния может быть причиной развития гипотензии у матери и развития гипоксии плода. Урапидил также может применяться при неотложных ситуациях. Магнезии сульфат является препаратом выбора для купирования судорожного синдрома и профилактики эклампсии. С целью терапии гипертензии не должны применяться диуретики, поскольку прием этих препаратов может привести к снижению плацентарного кровотока. Использование диуретиков не рекомендуется при преэклампсии.

9.5.1. Лечение мягкой и умеренной гипертензии

Преимущества и риски антигипертензивной терапии мягкой и умеренной гипертензии у беременных (которую определяют как САД в пределах 140-169 мм рт.ст. и ДАД – 90-109 мм рт. ст.) являются на сегодняшний день предметом дискуссий. В современных рекомендациях ESH/ESC отмечается, что начинать антигипертензивную терапию необходимо при достижении пороговых значений САД 140 мм рт.ст. и ДАД 90 мм рт.ст. у женщин:

- с гестационной гипертензией;
- ранее существовавшей гипертензией и «наслоившейся» на нее гестационной гипертензией;
- гипертензией с субклиническим поражением органов и симптомами их повреждения во время всего срока беременности.

В любых других ситуациях пороговые значения по рекомендациям ESH/ESC такие: САД – 150 мм рт. ст., а ДАД – 95 мм рт.ст.

9.5.2. Лечение тяжелых форм гипертензии

На сегодняшний день не существует единого определения понятия «тяжелая гипертензия» – показатели САД варьируют от 160 до 180 мм рт.ст. при ДАД >110 мм рт.ст. В рекомендациях ESH/ESC предлагается принимать следующие показатели в качестве критерия тяжелой формы гипертензии: САД >170 мм рт. ст. или ДАД ≥110 мм рт.ст. у беременных женщин, и рассматривать их как индикаторы необходимости оказания ургентной помощи и необходимости госпитализации в стационар. Выбор антигипертензивного препарата и способа его введения зависит от предполагаемого времени родов. Лабеталол (внутривенное введение), или метилдопа (пероральное введение), или нифедипин (пероральное введение) – препараты для инициальной терапии. Гидралазин (в/в введение) более не является средством выбора, поскольку его применение сопровождается развитием разнообразных побочных эффектов в перинатальном периоде по сравнению с препаратами других групп. Препаратом выбора при гипертензивном кризе является нитропруссид натрия (в/в введение в дозе 0,25-5,0 мкг/кг/мин). Пролонгированное лечение нитропруссидом натрия связано с высоким риском развития отравления плода цианидами, поскольку нитропруссид превращается в тиоцианид, который затем выводится почками. Препаратом выбора для лечения преэклампсии при развитии такого осложнения, как отек легких, является нитроглицерин, который вводится внутривенно в дозе 5 мкг/мин с постепенным повышением дозы каждые 3-5 мин до максимальной в 100 мкг/мин.

Роды. При наличии гестационной гипертензии, которая сопровождается протеинурией с наличием тяжелых осложнений, таких как нарушение зрения, нарушения системы свертывания крови или дистресс-синдром плода, показана индукция родов.

*Кормление грудью.*Кормление грудью не приводит к повышению давления у матери. Бромкриптин, который применяют для подавления лактации, может вызвать повышение давления. Все антигипертензивные препараты, которые принимает кормящая грудью мать, выводятся с грудным молоком. Большинство из этих препаратов накапливаются в молоке в незначительных количествах, за исключением пропранолола и нифедипина, концентрации которых в грудном молоке подобны таковым в плазме крови матери.

9.6. Прогноз после беременности

9.6.1. Артериальное давление в послеродовом периоде

Повышение давления в послеродовом периоде – явление довольно частое. После родов АД повышается на протяжении 5 дней. У женщин, страдающих гипертензией во время беременности, могут не отмечаться признаки повышенного давления после рождения ребенка, но со временем цифры АД могут повышаться в течение 1 недели после родов. Не стоит назначать такой препарат, как метилдопа, поскольку он может привести к развитию послеродовой депрессии.

9.6.2. Риск рецидива гипертензивных расстройств при последующих беременностях

Женщины, страдавшие от гипертензии во время первой беременности, находятся в группе повышенного риска развития этого состояния при последующих беременностях. Чем раньше развивается гипертензия в период первой беременности, тем выше риск развития рецидива.

9.6.3. Долгосрочные кардиоваскулярные последствия гипертензии, индуцированной беременностью

Женщины, у которых развилась гестационная гипертензия или преэклампсия, находятся в группе повышенного риска развития артериальной гипертензии или острого нарушения мозгового кровообращения в старшем возрасте, а также в группе повышенного риска развития ишемической болезни сердца (ИБС). Относительный риск развития ИБС после перенесенной преэклампсии более чем в 2 раза превышает таковой у женщин с нормальным течением беременности, а риск развития артериальной гипертензии – в 4 раза. Женщины с рано развившейся преэклампсией (роды до 32-й недели гестации), с замершей беременностью, с задержкой роста плода также имеют повышенный риск развития гипертензии. Факторами риска развития гипертензивных расстройств, которые отмечаются до наступления беременности, являются следующие: возраст матери, повышенное АД, дислипидемия, ожирение, отягощенный семейный анамнез, антифосфолипидный синдром, нарушение толерантности к глюкозе. Гипертензивные нарушения у беременных являются важными факторами риска развития заболеваний сердечно-сосудистой системы (ЗССС) у женщин. Тем не менее, после родов необходимо модифицировать образ жизни, проводить регулярный контроль АД и метаболических показателей с тем, чтобы избежать развития осложнений при последующих беременностях и снизить риск развития ЗССС у матери в будущем.

9.7. Рекомендации по лечению гипертензии

См. табл. 1.

Таблица 1. **Рекомендации по лечению гипертензии у беременных**

Рекомендации	Класс рекомендаций	Уровень доказательности
Немедикаментозное лечение беременных женщин с САД 140-150 мм рт.ст. и ДАД 90-99 мм рт.ст	1	C
У женщин с гестационной гипертензией или ранее существовавшей гипертензией, осложненной гестационной гипертензией или гипертензией с субклиническим поражением органов или подобными симптомами, возникшими на протяжении всего периода беременности, рекомендовано начинать медикаментозное лечение при АД 140/90 мм рт.ст. В любых других случаях рекомендовано начинать лечение при САД ≥150 мм рт.ст. или ДАД ≥ 95 мм рт.ст.	1	C
При САД ≥170 мм рт.ст. или ДАД ≥ 110 мм рт.ст. у беременных женщин в качестве экстренной меры рекомендуется госпитализация в стационар	1	C
Родоразрешение рекомендовано при наличии гестационной гипертензии с протеинурией, нарушений зрения, нарушений системы свертывания крови, дистресс-синдрома плода	1	C
При наличии преэклампсии, которая сопровождается отеком легких, рекомендовано внутривенное введение нитроглицерина	1	C
При наличии тяжелой гипертензии рекомендовано внутривенное введение лабеталола, пероральный прием метилдопы или нифедепина	1	C
Женщина с ранее зарегистрированным повышением давления должны продолжать применение препаратов, за исключением ингибиторов АПФ, БРА и прямых ингибиторов ренина, на фоне постоянного контроля АД	2a	C

Перевод Константина Кремца

Впервые опубликовано в газете «Новости медицины и фармации»

АССОЦИАЦИЯ МЕЖДУНАРОДНЫХ ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИХ ПРОИЗВОДИТЕЛЕЙ В РК

VI Международный конгресс – 2013

ЧЕЛОВЕК И ЛЕКАРСТВО – КАЗАХСТАН

30-31 октября г. Алматы
1 ноября г. Шымкент

Ведущие ученые Казахстана, России, Украины

Направления Конгресса:

кардиология, пульмонология, антибиотикотерапия, гастроэнтерология, неврология, педиатрия, дерматология

Мастер-классы, круглые столы, симпозиумы

Генеральный спонсор

SANOFI

Генеральные информационные партнеры

Человек и Лекарство – Казахстан
Научно-популярный тематический журнал

КАЗАХСТАНСКИЙ ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЙ ВЕСТНИК

Информационные партнеры

КМЖ
Независимое издание
Казахстанский медицинский журнал

Издательство "Здравоохранение Казахстана"

По вопросам участия обращаться по тел: +7(727)327 72 45 моб: +7 (701)724 08 18
e-mail: acg-68@mail.ru, masters.trade@mail.ru
www.chil.kz

Системные эффекты Валзапа на различных этапах сердечно–сосудистого континуума: краткий обзор международных исследований

Мамедов М.Н., Ковригина М.Н., Тогузова З.А.
ФГБУ «Государственный научно-исследовательский центр профилактической медицины», Минздрава РФ, г. Москва

В обзорной статье обсуждается клиническая эффективность одного из изученных и широко применяемых сартанов – валсартана. Мета–анализ крупных клинических исследований продемонстрировал, что валсартан достоверно снижает риск развития сердечно–сосудистых осложнений среди лиц с артериальной гипертонией (АГ). Наряду с этим было показано, что препарат метаболически нейтрален и уменьшает риск развития сахарного диабета (СД). Валсартан является единственным сартаном, имеющим доказательную базу по эффективности у пациентов в период острого инфаркта миокарда и после инфаркта миокарда. Длительное применение валсартана способствует улучшению качества и продолжительности жизни у пациентов с хронической сердечной недостаточностью (ХСН).

Дженерические препараты валсартана компании «Зентива-Санофи» в виде моно (Валзап 80 мг, 160 мг) и комбинированных (Валзап плюс 80/12,5 и 160/12,5) лекарственных форм имеют биологическую эквивалентность к оригинальным препаратам, являются экономически выгодными, что делает их препаратами выбора для широкого применения в клинической практике.

Преимущества применения сартанов в кардиологической практике: фокус на валсартан

Известно, что ренин-ангиотензин-альдостероновая система (РААС) играет ключевую роль в патофизиологии сердечно-сосудистых заболеваний [1]. Блокада РААС приводит не только к эффективному снижению артериального давления (АД), но предотвращению развития сердечно-сосудистых осложнений (ССО), СД, лечения ХСН и заболеваний почек [2]. На протяжении длительного времени в клинической практике успешно применяются ингибиторы АПФ – гуморальные блокаторы РААС. Однако в последние годы также весьма успешно дебютируют блокаторы рецепторов ангиотензина II (АТII) или сартаны. Несмотря на то, что обе группы препаратов имеют солидную доказательную базу в плане снижения ССО, сартаны имеют некоторые преимущества над ингибиторами АПФ. Наиболее важными отличиями фармакодинамических эффектов сартанов от ингибиторов АПФ являются:

- более полная блокада негативных эффектов АТII (каким бы путем он ни образовался);
- отсутствие нежелательных эффектов, связанных с активацией брадикининовой системы, например сухой кашель;
- более мягкое действие на почечную гемодинамику (благодаря отсутствию изменения активности внутрипочечной кининовой системы);
- сохранение влияния АТII на АТII-рецепторы, что обеспечивает дополнительное вазодилатирующее и антипролиферативное действие [3].

Согласно национальным клиническим рекомендациям показания к применению сартанов за последние 10 лет значительно расширились (рис. 1).

В клинической практике широко используются лозартан, валсартан, реже – эпросартан, ирбесартан, телмисартан, кандесартан. Одним из наиболее хорошо изученных и часто назначаемых сартанов является неконкурентный антагонист ангиотен-

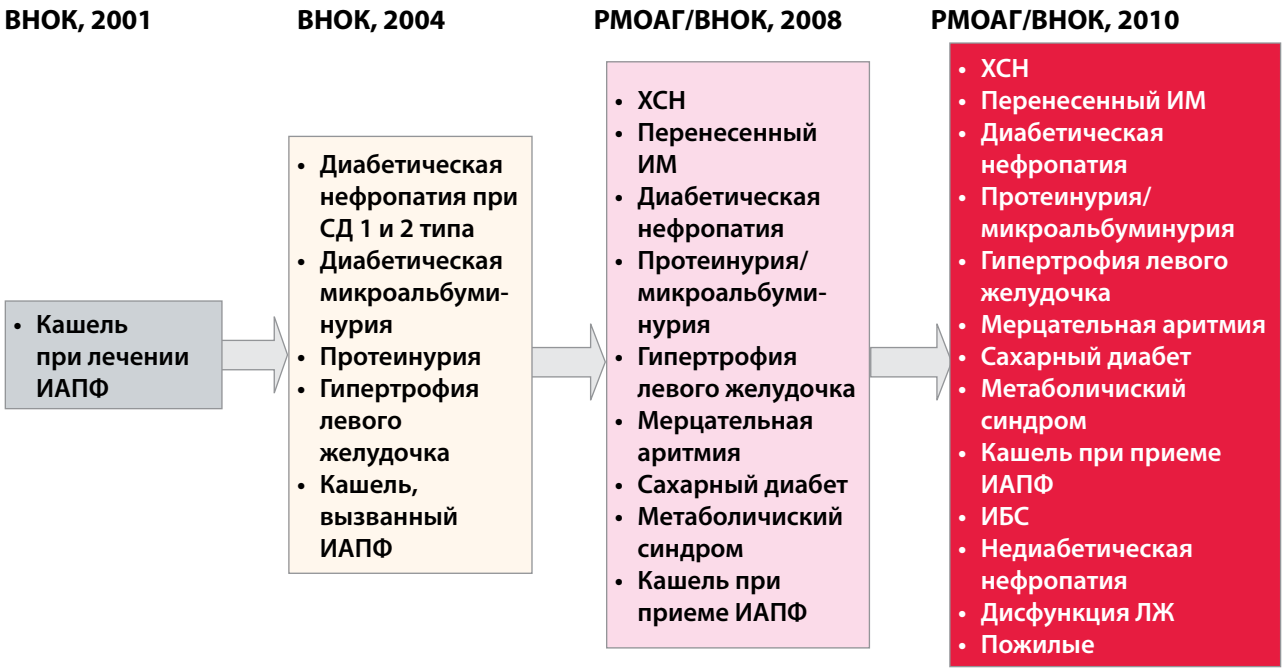


Рисунок 1. *Показания к назначению сартанов в рекомендациях по диагностике и лечению АГ РМОАГ/ВНОК [3]*

зина II – валсартан. Проведено более 150 клинических исследований с изучением более 45 точек оценки эффективности. Общее число пациентов, включенных в клинические исследования, достигает 100 тысяч,, из них более 40 тысяч, включены в исследования с изучением заболеваемости и смертности. Влияние валсартана на выживаемость пациентов и выживаемость без сердечно-сосудистых осложнений изучалось в ряде крупных рандомизированных многоцентровых исследований: VALUE, Val-HeFT, VALIANT, JIKEI HEART, KYOTO HEART STUDY [4-10].

Валсартан обладает самостоятельной фармакологической активностью, не имеет активных метаболитов. Быстро всасывается из желудочно-кишечного тракта. Концентрация валсартана достигает максимума через 2 часа после приема. Период полужизни валсартана в плазме крови составляет в среднем 9 часов. Основной путь элиминации валсартана из организма – выведение с желчью (70-86%) в основном в неизмененном виде. Лишь 14-30% валсартана выводится с мочой, что делает безопасным его применение у больных с хронической почечной недостаточностью. При билиарном циррозе или обструкции желчевыводящих путей площадь концентрации валсартана под фармакокинетической кривой увеличивается приблизительно в 2 раза.

Препарат хорошо переносится (частота нежелательных эффектов не отличается от таковых при приеме плацебо), в том числе пациентами пожилого возраста.

Применение валсартана у пациентов с артериальной гипертонией и высоким сердечно–сосудистым риском

АГ является важным фактором риска развития ССО, ее вклад в сердечно-сосудистую смертность и заболеваемость, в среднем составляет 40% [2, 3]. Сартаны являются одним из пяти рекомендованных групп антигипертензивных препаратов для применения в клинической практике. Антигипертензивный эффект валсартана и других антагонистов АТII обусловлен снижением общего периферического сосудистого сопротивления вследствие устранения прессорного (сосудосуживающего) влияния АТII, уменьшением реабсорбции натрия в почечных канальцах, уменьшением активности РААС и медиаторных процессов в симпатической нервной системе. Антигипертензивный эффект при длительном применении стабилен, так как он обусловлен также регрессией патологического ремоделирования сосудистой стенки [11]. Эффективность оригинального валсартана при АГ, его хорошая переносимость и безопасность при длительном применении полностью подтверждены в большом количестве клинических исследований.

В исследовании KYOTO HEART [10] оценивали у 3031 пациента эффективность валсартана, присоединенного к проводимой антигипертензивной терапии у больных с неконтролируемой АГ и высоким риском осложнений. Пациенты были рандомизированы в группу, получающих дополнительно валсартан в дозе до 320 мг/сут и группу, получающих другие препараты за исключением сартанов. В качестве первичной конечной точки была сумма всех фатальных и нефатальных сердечно-сосудистых событий. В среднем период наблюдения составил 3,3 года. В обеих группах был достигнут одинаковый контроль за уровнем АД: давление снизилось со 157/88 до 133/76 мм рт.ст. У больных группы валсартана по сравнению с другой группой достоверно снизился риск развития событий первичной конечной точки на 45%. Таким образом, присоединение валсартана к лечению недостаточно контролируемых больных АГ не только позволило добиться целевого уровня, но и значительно улучшило прогноз.

Несомненно, благоприятным свойством валсартана является способность уменьшать половую дисфункцию и улучшать качество жизни

у мужчин с АГ (частота сексуальных расстройств, связанных с использованием противогипертензивных средств, достигает 86,4%). По данным двойного слепого рандомизированного исследования у мужчин с АГ, ранее не получавших антигипертензивную терапию и не имевших сексуальной дисфункции, при назначении валсартана продемонстрировано улучшение сексуальной функции по сравнению с бета-блокатором карведилолом, вызвавшим ее ухудшение [12].

Возможности валсартана для предотвращения риска развития сахарного диабета

По данным различных источников около 45% пациентов с АГ имеют нарушения углеводного обмена, в виде предиабета и СД 2 типа. Метаболические эффекты антигипертензивных препаратов являются предметом широкой дискуссии. Принципиально важный результат всех клинических исследований, где валсартан применялся для терапии ССЗ на фоне СД 2 типа: было продемонстрировано, что препарат имеет нейтральный метаболический профиль и не влияет на метаболизм липидов и углеводов, а также ИМТ [13, 14]. Это позволяет безопасно применять валсартан у пациентов с метаболическим синдромом. Одним из самых известных исследований с использованием валсартана является международное, рандомизированное, двойное слепое исследование VALUE, в которое были включены свыше 15 тысяч пациентов с АГ и факторами риска сердечно-сосудистых осложнений. Было продемонстрировано, что валсартан не уступает амлодипину по способности снижать сердечно-сосудистую смертность, однако частота госпитализаций из-за развития ХСН в группе валсартана оказалась на 19% ниже [4, 5]. Важно подчеркнуть, что валсартан в дозе 80-160 мг в сутки более выраженно снижал риск развития новых случаев СД 2 типа, чем амлодипин в дозе 5-10 мг/сутки (рис. 2). При этом максимальный «антидиабетический» эффект валсартана проявлялся в группе с наиболее высоким риском развития СД, т.е. у больных старшего возраста с более высоким индексом массы тела, дополнительно получавших тиазидные диуретики и бета-адреноблокаторы.

Сравнительный анализ эффективности валсартана и каптоприла при инфаркте миокарда

Мета-анализ крупных исследований свидетельствует, что блокада РААС в первые часы и сутки после острого инфаркта миокарда достоверно снижает риск развития ССО. В исследовании VALIANT у 14703 больных с острым инфарктом миокарда осложненным сердечной недостаточностью и/или систолической дисфункцией левого желудочка [7], изучали эффект валсартана в сравнении с каптоприлом или в комбинации валсартана с каптоприлом. В течение 36 месяцев наблюдения не было отмечено статистически значимых различий в общей и сердечно-сосудистой смертности, частоте развития повторного инфаркта миокарда или появления ХСН во всех трех сравниваемых группах. Однако побочные эффекты встречались существенно реже при приеме валсартана, нежели каптоприла, но при комбинации этих препаратов частота побочных эффектов была выше. Исследование VALIANT – первое и единственное, где сартан (валсартан) не проиграл ингибитору АПФ при ИБС. Было убедительно доказало, что валсартан столь же эффективен, как эталонный ингибитор АПФ каптоприл, в сохранении жизни больных острым инфарктом миокарда с высоким риском сердечно-сосудистых осложнений, и что проведение при остром инфаркте миокарда комбинированной терапии ингибиторами АПФ и сартанами нецелесообразно. Поэтому валсартан является единственным сартаном, зарегистрированным для лечения инфаркта миокарда, как в остром периоде, так и в постинфарктном.

В продолжение исследования VALIANT было проведено исследование VALVACE, в котором было показано что назначение валсартана больным острым коронарным синдромом, перенесшим ангиопластику с установкой голометаллического стента, по сравнению с ингибитором АПФ (каптоприлом, эналаприлом, рамиприлом) сопровождалось достоверным снижением риска рестеноза стента в течение ближайших 6 месяцев (19,5% – в группе валсартана, 34% – в группе ингибиторов АПФ ($p< 0,005$) [8].

Влияние валсартана на продолжительность и качество жизни у лиц с хронической сердечной недостаточностью (ХСН)

Валсартан стал первым препаратом из класса сартанов, который был зарегистрирован для лечения больных ХСН. В исследовании Val-HeFT [6] в течение 2 лет наблюдали 5010 больных ХСН со II-IV ФК NYHA, которые получали рекомендуемую терапию, в составе которой могли назначать ингибиторы АПФ, бета-блокаторы, диуретики и дигоксин. К проводимой терапии был добавлен либо валсартан

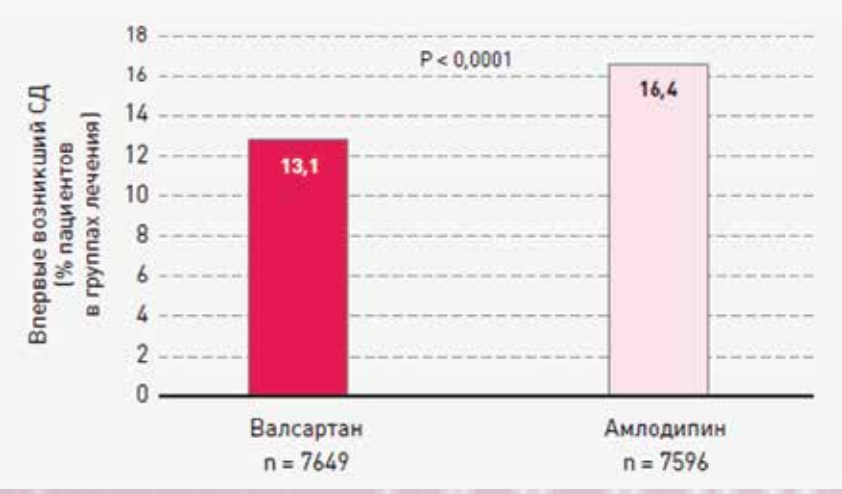


Рисунок 2. *Исследование VALUE: сравнение валсартана и амлодипина на частоту возникновения новых случаев СД 2 типа [4, 5]*

в стартовой дозе 40-80 мг с последующим увеличением до 160 мг 2 раза/сут. либо плацебо. Добавление валсартана к проводимой терапии включая иАПФ в 93% случаев, привело к снижению риска развития смертности и сердечно–сосудистой заболеваемости на 13,2% (p=0,009) в основном за счет снижения количества госпитализаций вследствие ХСН (рис. 3). В подгруппе пациентов, не получавших ингибиторов АПФ, применение валсартана снижало риск общей смертности на 33,1% (p=0,017), а риск развития комбинированной точки (общая смертность + сердечно–сосудистые события) – на 44% (p=0,0002). В исследовании Val-HeFT было показано, что при лечении валсартаном наблюдается достоверное по сравнению с плацебо, снижение активности мозгового натрийуретического пептида, считающегося одним из важных маркеров прогрессирования сердечной недостаточности. При лечении валсартаном отмечалось и меньшее, по сравнению с группой плацебо, нарастание активности норадреналина – еще одного неблагоприятного прогностического маркера. В результате дополнительного анализа результатов исследования Val-HeFT была обнаружена способность этого препарата предупреждать развитие мерцательной аритмии. Также в группе валсартана в большей степени улучшилось качество жизни, увеличились фракция выброса и толерантность к физической нагрузке, уменьшились размеры левого желудочка, выраженность симптомов ХСН, а также содержание в плазме крови норадреналина, предсердного натрийуретического пептида и альдостерона.

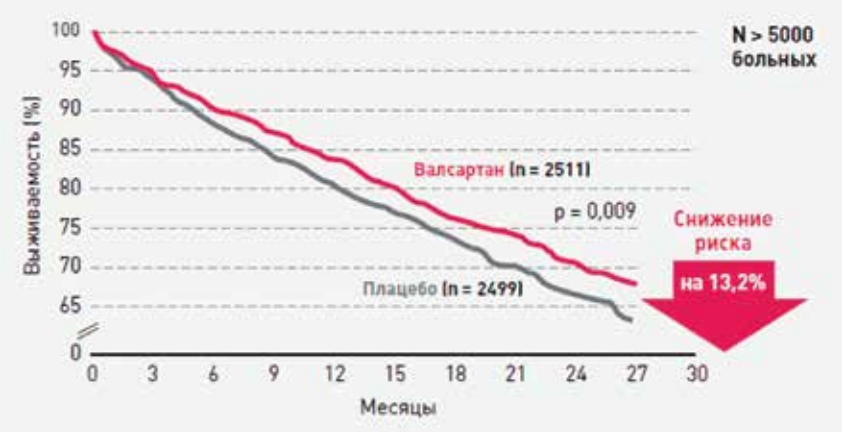


Рисунок 3. *Исследование Val-HeFT: Влияние валсартана в сравнении со стандартной терапией на риск развития заболевания и смертности у пациентов с ХСН [9]*

Перспективы применения дженерических препаратов Валзап и Валзап плюс в клинической практике

На фармацевтическом рынке Казахстана зарегистрированы дженерические препараты валсартана компании «Зентива-Санофи». Препарат выпускается в виде моно препарата в двух дозах под названием Валзап 80 мг и 160 мг. Рекомендуемая стартовая доза Валзапа для лечения АГ 80 мг в сутки, максимальная – 320 мг в сутки. Антигипертензивное действие валсартана является доза-зависимым, нарастает при увеличении дозы от 80 до 320 мг, выходя затем на уровень плато. Антигипертензивное действие Валзапа становится заметным в течение 1-2 недель, а максимальный эффект достигается на 4-6 неделе от начала лечения. Эффект Валзапа сохраняется при длительном (более 2-3 лет) его применении. При лечении АГ 1 и 2 степени эффективность Валзапа сравнима с таковой эналаприла, лизиноприла и амлодипина при значительно лучшей, по сравнению с ними, переносимости. Валсартан, в отличие от ингибиторов АПФ, не имеет синдрома «ускользания» гипотензивного эффекта, что важно для поддержания эффективной терапии при длительном приеме. Отмена препарата не вызывает развития «рикошетной гипертензии», гипотония «первой дозы» также отсутствует.

Валзап выпускается также в виде комбинации с гидрохлоротиазидом в двух фиксированных дозах под названием Валзап плюс 80/12,5 и 160/12,5. В целом, комбинация сартанов и тиазидного диуретика является наиболее востребованной в терапии АГ благодаря высокой гипотензивной эффективности, защите органов-мишеней, безопасности и хорошей переносимости. Препараты потенцируют действие друг друга за счет взаимодополняющего влияния на основные звенья регуляции АД (например, сартаны снижают периферическое сопротивление сосудов, а диуретик – снижает объем циркулирующей крови) и блокады контррегуляторных механизмов (например, противодействие со стороны сартанов стимуляции РААС, развивающейся при монотерапии диуретиком). Кроме того, сартаны нивелируют возможные негативные метаболические последствия терапии диуретиками. При добавлении к валсартану гидрохлоротиазида гипотензивный эффект дозозависимым способом усиливается. При использовании комбинации валсартана в дозе 80 мг и гидрохлоротиазида в дозе 12,5 мг САД снижается на 16,5 мм рт.ст., а ДАД – на 11,8 мм рт.ст. При увеличении дозы валсартана до 160 мг и гидрохлоротиазида – до 25 мг, САД снижается на 22,5 мм рт.ст., а ДАД – на 15,3 мм рт.ст. [15]. Комбинация валсартана и гидрохлоротиазида, по данным исследования VAST, обеспечивает более выраженный гипотензивный эффект и более надежный контроль АД в течение суток.

Таким образом, валсартан – поистине «препарат-многостаночник», доказавший свою эффективность на всех этапах сердечно-сосудистого континуума от факторов риска до ХСН. Дженерики – препараты валсартана компании «Зентива-Санофи» в виде моно (Валзап 80 мг, 160 мг) и комбинированных (Валзап плюс 80/12,5 и 160/12,5) препаратов имеют биологическую эквивалентность к оригинальным препаратам, являются экономически выгодными, что делает их препаратами выбора для широкого применения в клинической практике. ■

Список литературы находится в редакции

Инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата ВАЛЗАП®

УТВЕРЖДЕНА
приказом председателя
Комитета контроля медицинской и
фармацевтической деятельности
Министерства здравоохранения
Республики Казахстан
№835 от 06 ноября 2012 г.

Торговое название
ВАЛЗАП®

Международное непатентованное название
Валсартан

Лекарственная форма
Таблетки, покрытые пленочной оболочкой 80 мг, 160 мг

Состав
Одна таблетка содержит
активное вещество – валсартан 80 мг или 160 мг;
вспомогательные вещества, сердцевина: Prosolv SMCC 90 (целлюлоза микрокристаллическая, кремния диоксид коллоидный безводный), сорбитол, магния карбонат дестабилизирующий 90 (магния карбонат, крахмал пептизированный, вода очищенная), крахмал кукурузный пептизированный, повидон К-25, натрия фумарат, натрия лаурилсульфат, кросповидон типа А, кремния диоксид коллоидный безводный;
состав оболочки: Opadry OY-L-28900 (лактозы моногидрат, гипромеллоза, титана диоксид (Е171), макроголь 4000, железа оксид красный (Е172), железа оксид желто-коричневый (Е172) (смесь железа (III) оксидов: желтого 10 (Е 172), черного 80 (Е 172) и красного 30 (Е172).

Описание
Таблетки двояковыпуклые, розового цвета (80 мг) и цвета охры (160 мг), цилиндрической формы, покрытые оболочкой, с риской на одной стороне.

Фармакотерапевтическая группа
Препараты для лечения заболеваний сердечно-сосудистой системы. Препараты, влияющие на систему ренин-ангиотензин. Ангиотензина II антагонисты.
Код АТХ С09СА03

Фармакологические свойства
Фармакокинетика
После перорального применения валсартана пиковые концентрации в плазме достигаются в течение 2-4 часов. Средняя абсолютная биодоступность составляет 23%. Пища снижает всасывание (измерено по средней концентрации в моче) валсартана примерно на 40% и пиковую концентрацию в плазме (C_{max}) примерно на 50%, хотя спустя около 8 часов после дозирования концентрация валсартана в плазме аналогичны в группах, принимавших пищу, и у голодавших. Данное снижение средней концентрации в моче не сопровождается клинически значительным снижением терапевтического эффекта, следовательно, валсартан можно принимать с едой или без нее.
Валсартан тесно связан с протеинами сыворотки (94-97%), в основном с альбумином сыворотки.
Валсартан не подвергается биотрасформации в высокой степени, так как только около 20% обнаруживаются в форме метаболитов. Гидроксиметаболит был выявлен в плазме в низкой концентрации (менее 10% от валсартана в средней концентрации в моче). Этот метаболит является фармакологически неактивным.
Кинетика распада валсартана является многоэкспоненциальной ($t_{½\alpha}$ <1 ч и $t_{½\beta}$ около 9 ч). Валсартан в первую очередь выводится с калом (около 83% от дозы) и мочой (около 13% от дозы), в основном в неизмененном виде. Период полураспада валсартана занимает 6 часов.
Пациенты с сердечной недостаточностью. Среднее время до пиковой концентрации и полураспада валсартана у пациентов с сердечной недостаточностью аналогично тому, что наблюдается среди здоровых добровольцев. Средняя концентрация в моче и пиковая концентрация в плазме валсартана почти пропорциональны повышению дозы за пределы клинического дозирования (от 40 до 160 мг дважды в день). Средний коэффициент накопления составляет примерно 1,7. Видимый клиренс валсартана после перорального введения составляет примерно 4,5 л/ч. Возраст не влияет на видимый клиренс у пациентов с сердечной недостаточностью.
Пожилые пациенты. Несколько повышенная системная концентрация валсартана наблюдалась среди пожилых пациентов по сравнению с молодыми, но клиническая значимость этого факта не выявлена.
Нарушение функции почек. Пациентам с почечной недостаточностью корректировки дозы не требуется (клиренс креатинина >10 мл/мин). У пациентов с клиренсом креатинина <10 мл/мин валсартан следует применять с осторожностью. Валсартан тесно связан с белками плазмы, и его нельзя вывести диализом.
Печеночная недостаточность. Примерно 70% от абсорбированной дозы элиминируются в желчь, в основном в неизмененной форме. Валсартан не проходит какой-либо значимой биотрансформации. Удвоение концентрации (по средней концентрации в моче) наблюдалось у пациентов с легкой или умеренной печеночной недостаточностью по сравнению со здоровыми субъектами. Тем не менее, не наблюдалось корреляции между концентрацией валсартана в плазме и степенью печеночной дисфункции. Валсартан не изучался у пациентов с тяжелым нарушением функции печени.
Фармакодинамика
Валсартан является активным, пероральным специфическим антагонистом рецепторов ангиотензина II (Анг II). Он действует избирательно на подтип рецептора АТ1, отвечающий за действие ангиотензина II. Повышение уровня Анг II в плазме после блокады рецептора АТ1 валсартаном может стимулировать не блокированный рецептор АТ2, который уравновешивает эффект рецептора АТ1. Валсартан не проявляет никакого частичного антагонистического действия на рецептор АТ1 и обладает большим (около 20000 раз) сродством к рецептору АТ1, чем к рецептору АТ2.
Валсартан не ингибирует ангиотензин-превращающий фермент, также известный как кининаза II, который превращает Анг I в Анг II, и разрушает брадикинин. Так как нет воздействия на ангиотензин-превращающий фермент или усиления брадикинина или вещества Р, антагонисты ангиотензина II вряд ли можно связать с кашлем. В клиническом испытании, где валсартан сравнивался с ингибитором ангиотензин-превращающего фермента, частота сухого кашля была значительно (Р <0,05) ниже у пациентов, принимавших валсартан, чем у тех, кто получал ингибитор ангиотензин-превращающего фермента (2,6% против 7,9% соответственно).
Гипертония
Введение валсартана пациентам с гипертонией приводит к снижению кровяного давления без влияния на пульс. У большинства пациентов после введения первоначальной пероральной дозы начало гипотензивного действия происходит в течение 2 часов, а пиковое снижение кровяного давления достигается в течение 4-6 часов. Гипотензивное действие сохраняется в течение 24 часов после дозирования. При повторном дозировании снижение кровяного давления любой дозой обычно достигается в течение 2 недель, а максимальный эффект достигается за 4 недели и поддерживается в течение долгосрочной терапии. В комбинации с гидрохлортиазидом достигается дополнительное значительное снижение кровяного давления.
Резкое прекращение приема валсартана не сопровождается рикошетной гипертонией или другими негативными клиническими состояниями. У пациентов-гипертоников с 2 типом диабета и микроальбуминурией, валсартан снижал выведение альбумина с мочой.

Показания к применению
- лечение эссенциальной артериальной гипертонии
- лечение клинически стабильных пациентов с симптоматической сердечной недостаточностью или бессимптомной систолической дисфункцией левого желудочка после недавнего (12 часов -10 дней) инфаркта миокарда
- лечение симптоматической сердечной недостаточности, когда невозможно применение ингибиторов ангиотензин-превращающего фермента (АПФ), или в качестве дополнительной терапии с ингибиторами АПФ, когда нельзя применять бета-блокаторы.

Способ применения и дозы
Гипертония
Рекомендуемая начальная доза ВАЛЗАП составляет 80 мг один раз в день.
Гипотензивный эффект в значительной степени сохраняется в течение 2 недель, а максимальный эффект достигается в течение 4 недель. У некоторых пациентов, кровяное давление которых не контролируется в достаточной мере, дозу можно увеличить до 160 мг и максимальной дозы 320 мг.
ВАЛЗАП также можно применять с другими противогипертоническими средствами. Добавление диуретика, например гидрохлоротиазида, приведет к дальнейшему снижению артериального давления таких пациентов.
Перенесенный инфаркт миокарда
У клинически стабильных пациентов терапию можно начать уже через 12 часов после инфаркта миокарда. После начальной дозы 20 мг дважды в день валсартан титруется до 40 мг, 80 мг и 160 мг дважды в день в течение последующих нескольких недель. Начинать лечение можно с применения делимой таблетки 40 мг.
Целевая максимальная доза составляет 160 мг дважды в день. Обычно рекомендуется, чтобы пациенты получали дозу в 80 мг дважды в день к концу второй недели

после начала лечения и целевую максимальную дозу 160 мг дважды в день через три месяца, в зависимости от переносимости пациентом. При возникновении симптоматической гипотензии или почечной дисфункции следует рассмотреть снижение дозы.

Валсартан можно применять пациентам, которые получают другие виды постинфарктной терапии, например, тромболитиками, ацетилсалициловой кислотой, бета-блокаторами, статинами и диуретиками. Не рекомендуется комбинировать с ингибиторами АПФ.

При лечении пациентов, перенесших инфаркт миокарда, всегда нужно контролировать состояние почечной функции.

Сердечная недостаточность

Рекомендованная начальная доза ВАЛЗАП составляет 40 мг дважды в день.

Титрование на повышение до 80 мг и 160 мг дважды в день производится через промежутки, по меньшей мере, в две недели до наибольшей дозы, переносимой пациентом. Следует рассмотреть возможность снижения дозы сопутствующих диуретиков. Максимальная разделенная дневная доза, вводившаяся при клинических испытаниях, составила 320 мг.

Валсартан можно вводить в рамках других видов терапии сердечной недостаточности. Тем не менее, не рекомендуется тройная комбинация ингибитора АПФ, бета-блокатора и валсартана. В оценку состояния пациентов с сердечной недостаточностью всегда нужно включать мониторирование почечной функции.

Дополнительная информация об особых группах пациентов

В случае с пациентами с легкой или умеренной печеночной недостаточностью без застоя желчи доза валсартана не должна превышать 80 мг.

ВАЛЗАП можно принимать независимо от приема пищи, запивая водой.

Побочные действия

Часто

- головокружение, постуральное головокружение
- почечная недостаточность

Нечасто

- кашель
- боли в животе, тошнота, рвота, диарея
- васкулит
- повышенная утомляемость, астения
- сердечная недостаточность

Редко

- снижение уровня гемоглобина и гематокрита, нейтропения, тромбоцитопения
- реакции гиперчувствительности, включая сывороточную болезнь
- повышение уровня калия в сыворотке крови
- повышение показателей печеночной функции, включая билирубин сыворотки, повышение креатинина сыворотки, повышение уровня трансаминаз печени, повышение уровня азота мочевины крови
- ангионевротический отек, зуд
- миалгия
- гиперкалиемия
- обморок, головная боль
- гипотензия, ортостатическая гипотензия.

Противопоказания

- повышенная чувствительность к действующему веществу или к любому из наполнителей
- острая печеночная недостаточность, билиарный цирроз печени и застой желчи
- детский и подростковый возраст до 18 лет
- второй и третий триместр беременности.

Лекарственные взаимодействия

Литий

Отмечалось обратимое повышение концентрации лития в сыворотке и токсичности при одновременном применении ингибиторов ангиотензин-превращающего фермента. Данная комбинация не рекомендуется вследствие отсутствия опыта одновременного применения валсартана и лития. Если данная комбинация необходима, рекомендуется внимательно контролировать уровень лития в сыворотке.

Калийсберегающие мочегонные средства, калиевые добавки, заменители соли с содержанием калия и другие вещества, которые могут повысить уровень содержания калия

Если прием препарата, влияющего на уровень калия, совместно с валсартаном считается необходимым, рекомендуется контролировать уровень калия в плазме крови.

Соблюдать осторожность при одновременном применении с нестероидными противовоспалительными средствами (НПВС), включая избирательные ингибиторы циклооксигеназы ЦОГ-2, ацетилсалициловая кислота >3 г/день), и неизбирательные НПВС

НПВС могут ослаблять гипотензивный эффект антагонистов ангиотензина II при одновременном введении. Более того, одновременное использование антагонистов ангиотензина II и НПВС может привести к ухудшению функции почек и повысить уровень калия в сыворотке крови. Поэтому рекомендуется контролировать почечную функцию в начале лечения, а также обеспечивать достаточную гидратацию пациента.

Прочее

При изучении взаимодействия с валсартаном не было выявлено клинически важных взаимодействий с какими-либо из следующих препаратов: циметидин, варфарин, фуросемид, дигоксин, атенолол, индометацин, гидрохлортиазид, амлодипин, глибенкламид.

Особые указания

Печеночная недостаточность

Валсартан следует применять с осторожностью у пациентов с печеночной недостаточностью без застоя желчи.

Пациенты с гиповолемией

Пациенты с гиповолемией, принимающие большие дозы мочегонных средств, в редких случаях после начала терапии препаратом ВАЛЗАП могут испытывать симптоматическую гипотензию. Гиповолемию следует устранить до начала лечения препаратом ВАЛЗАП, например, снизив дозу мочегонного средства.

Стеноз почечной артерии

Для пациентов с односторонним или двусторонним стенозом почечной артерии или стенозом артерии к единственной почке безопасность применения валсартана не установлена, поэтому при лечении валсартаном рекомендуется контролировать почечную функцию пациентов.

Первичный гиперальдостеронизм

Пациентам с первичным гиперальдостеронизмом не следует применять ВАЛЗАП, так как их ренин-ангиотензиновая система не активна.

Стеноз аортального и митрального клапанов, гипертрофическая обструктивная кардиомиопатия

Как и с другими сосудорасширяющими средствами, показана особая осторожность пациентам, страдающим аортальным или митральным стенозом или гипертрофической обструктивной кардиомиопатией (ГОКМ).

Перенесенный инфаркт миокарда

Комбинация каптоприла и валсартана не дала дополнительного положительного клинического эффекта, напротив, повысился риск негативных явлений в сравнении с соответствующим лечением по отдельности. Поэтому не рекомендуется применение комбинации валсартана с ингибитором АПФ.

Начинать терапию постинфарктных пациентов следует с осторожностью.

В оценку состояния пациентов, перенесших инфаркт миокарда, всегда нужно включать оценку почечной функции.

Применение валсартана у постинфарктных пациентов обычно приводит к некоторому снижению кровяного давления, но обычно не требуется прекращать терапию из-за продолжающейся симптоматической гипотензии при соблюдении инструкции по дозированию.

Сердечная недостаточность

У пациентов с сердечной недостаточностью тройная комбинация ингибитора АПФ, бета-блокатора и валсартана не дала положительного клинического эффекта. Эта комбинация явно повышает риск негативных явлений и не рекомендуется.

Следует соблюдать осторожность, начиная терапию пациентов с сердечной недостаточностью. В оценку состояния пациентов с сердечной недостаточностью всегда нужно включать оценку почечной функции.

Применение валсартана у пациентов с сердечной недостаточностью обычно приводит к некоторому снижению кровяного давления, но обычно не требуется прекращать терапию из-за продолжающейся симптоматической гипотензии при соблюдении инструкции по дозированию.

У пациентов почечная функция может зависеть от деятельности системы ренин-ангиотензин-альдостерон (например, у пациентов с тяжелой застойной сердечной недостаточностью), поэтому лечение ингибиторами ангиотензин-превращающего фермента может привести к олигурии или прогрессированию уремии, а в редких случаях развитию острой почечной недостаточности и/или смерти. Так как валсартан является антагонистом ангиотензина II, не исключено ухудшения почечной функции, при применении валсартана.

Ослабленная почечная функция

Применение у детей с клиренсом креатинина <30 мл/мин, проходящих диализ, не изучалось, поэтому валсартан не рекомендуется таким пациентам. Детям с клиренсом креатинина >30 мл/мин корректировки дозы не требуется. Во время лечения валсартаном следует контролировать почечную функцию и уровень калия в сыворотке. Это особенно важно, когда валсартан вводится при наличии других состояний (лихорадка, обезвоживание), которые могут ослабить почечную функцию.

Предупреждение в отношении наполнителей

Данный препарат содержит сорбит. Пациенты, испытывающие наследственные проблемы с непереносимостью фруктозы, не должны принимать данный препарат.

В данном препарате содержится моногидрат лактозы. Пациентам с наследственной непереносимостью галактозы, лактозной недостаточностью (недостаточность, наблюдаемая среди некоторых народов Лапландии) или нарушением всасывания глюкозы-галактозы не следует принимать данный препарат.

В данном препарате содержится менее 1 ммоля натрия (23 мг) на дозу; то есть он практически не содержит натрия.

Беременность

В первый триместр беременности применение антагонистов рецепторов ангиотензина II (АРАII) не рекомендуется. Использование АРАII противопоказано во время второго и третьего триместра беременности.

Если продолжение терапии АРАII не является необходимым, пациентам, планирующим беременность, следует перейти на альтернативное противогипертоническое лечение, для которого установлена безопасность при беременности. Если будет диагностирована беременность, лечение АРАII следует немедленно прекратить и, при необходимости, начать альтернативную терапию.

Известно, что терапия АРАII во второй и третий триместр токсична для плода (снижение функции почек, олигогидрамнион, замедление формирования костей черепа) и новорожденного (почечная недостаточность, гипотензия, гиперкалиемия). Если прием АРАII происходит со второго триместра беременности, рекомендуется ультразвуковой контроль почечной функции и черепа. Новорожденные, чьи матери принимали АРАII, должны быть под постоянным наблюдением.

Лактация

Нет информации об использовании валсартана во время кормления грудью, поэтому не рекомендуется принимать ВАЛЗАП во время кормления грудью. Предпочтительно альтернативное лечение с лучше определенным профилем безопасности при кормлении грудью, особенно при выхаживании новорожденного или недоношенного.

Влияние на способность вождения автомобиля и управление механизмами

Учитывая побочные действия лекарственного средства, следует соблюдать осторожность при управлении автомобилем и работой с машинным оборудованием.

Передозировка

Симптомы – Передозировка валсартана может привести к выраженной гипотензии, которая может привести к подавлению сознания, сосудистой недостаточности и/или шоку.

Лечение: Терапевтические меры зависят от времени приема и тяжести симптомов, при этом наиболее важным является стабилизация состояния сосудистой системы.

При гипотензии пациенту следует принять горизонтальное положение. Срочно принять меры для корректировки объема циркулирующей крови.

Выведение валсартана гемодиализом маловероятно.

Форма выпуска и упаковка

По 14 таблеток, покрытых пленочной оболочкой в контурной ячейковой упаковке из пленки поливинилхлоридной и фольги алюминиевой.

По 2 или 6 контурных ячейковых упаковки вместе с инструкцией по применению на государственном и русском языках помещают в пачку из картона.

Условия хранения

Хранить при температуре не выше 30°

ZENTIVA

Фармакоэкономические аспекты лечения АГ: всегда ли цель оправдывает средства? Достижение целевого АД у больных с неконтролируемой АГ при переводе с моно– или комбинированной терапии на Престанс. Часть 1.

Карпов Ю.А.
ФГБУ РКНПК МЗ РФ, г. Москва
от имени врачей-участников программы ПРОРЫВ

В данной статье проведен анализ эффективности перевода больных с неконтролируемой АГ на Престанс в зависимости от проводимой ранее терапии – моно– или комбинированной, включая фиксированные а также отдельных классов антигипертензивных препаратов.

Характеристика пациентов

Всего было включено 4115 пациентов с АГ в 50 регионах РФ. Данные заключительного 4 визита получены у 3967 пациентов (96%). Средний возраст составил 58 лет; старше 60 лет – 1197 (29%) пациентов; женщин было 2531 (61%). При первом обследовании АД в среднем оказалось равным 167/98 мм рт.ст., частота сердечных сокращений (ЧСС) 75 уд/мин. Длительность АГ составляла в среднем 11 лет.

Дизайн исследования

Врачам рекомендовалось назначать Престанс в дозе 5/5 мг больным на неэффективной монотерапии, и использовать большие дозы изучаемого препарата, если речь шла о неэффективной комбинации 2-х и 3-х препаратов. В последнем случае рекомендовался Престанс 10/10 мг.

Результаты

Во всех группах больных наступило значительное снижение АД, причем в группе неэффективной монотерапии уже на 2-м визите среднее АД было меньше 140/90 мм рт ст., а на 4-ом визите – 124/79 мм рт.ст. Целевой уровень АД в этой группе был достигнут у 89% больных. Перевод на Престанс оказался эффективным в плане снижения АД у больных, получавших ранее любой класс АГ препаратов (рис. 1). Несколько более высокий исходный уровень АД оказался в немногочисленной группе больных на монотерапии препаратами центрального действия (163/98 мм рт.ст.) и более медленное и меньшее снижение АД до 130/84 мм рт.ст., однако и в этой группе целевое давление было достигнуто почти в 80% случаев.

Заключение

Эти данные позволяют сделать вывод о том, что перевод больного с неконтролируемой АГ на монотерапии любым из классов АГ препаратов на Престанс 5/5 мг почти в 89% позволяет добиться контроля АД.

Перевод с любых комбинаций из 2-х и 3-х препаратов на Престанс был успешным в достижении целевого АД в 81% и 70% случаев соответственно (табл. 1.). У этих пациентов вследствие большей тяжести течения АГ был и более высокий исходный уровень, и менее выраженная динамика. Тем не менее, даже при переводе с трехкомпонентной неэффективной комбинации на Престанс отмечалось значительное снижение АД до среднего уровня 132/81 мм рт ст. Это говорит о больших возможностях и хороших перспективах назначения Престанса для улучшения контроля АД у этих групп пациентов.

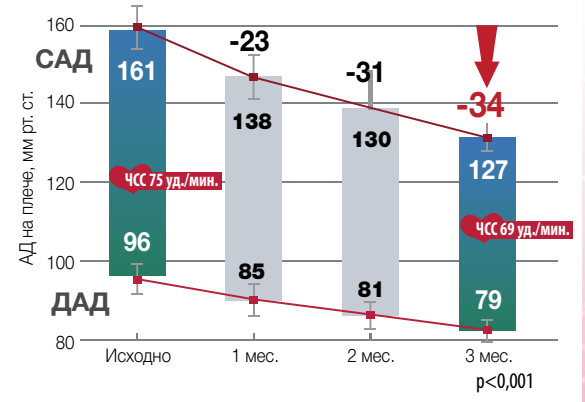


Рисунок 1. *Перевод на Престанс с монотерапии*

Таблица 1. **Достижение целевого АД при переводе на Престанс**

Предшествующая терапия	Препарат	ЦАД, %
Монотерапия	ББ	91
	АК	90
	иАПФ	90
	Д	86
	АРА	84
	ЦД	79
Комбинированная терапия	Комбинация 2-х препаратов	81
	Комбинация 3-х препаратов	70

иАПФ – ингибиторы ангеотензинпревращающего фермента; АРА – антагонисты рецепторов ангиотензина; АК – антагонисты кальция; Д – диуретики; ББ – бета-блокаторы; ЦД - препараты центрального действия.

Фармакоэкономические аспекты лечения Престансом пациентов с АГ. Часть 2

Тарловская Е.И., Мальчикова С.В.
Кировская государственная медицинская академия, г. Киров
Российский медицинский университет им. Н.И. Пирогова, г. Москва

Во всем мире артериальная гипертония (АГ) относится к социально значимым заболеваниям в связи с высокой распространенностью и риском развития сердечно–сосудистых осложнений (ССО) и смерти от них. Проведенный в 2002 г. анализ стоимости терапии АГ определил глобальность экономического бремени данной патологии для общества, которое составило 1,3% от внутреннего валового продукта Российской Федерации (РФ).

Основные пути снижения социально-экономического бремени АГ должны быть направлены на первичную и вторичную профилактику АГ и ее осложнений, включая повышение охваченности лечением больных АГ и эффективности фармакотерапии.

Эффективная антигипертензивная терапия позволяет значительно уменьшать риск развития ССО и смертность от них на 10-30%, что обеспечивает и экономическую выгоду, несмотря на высокую стоимость такой терапии. Известно, что расходы на антигипертензивные препараты (АГП) составляют около 30% стоимости лечения АГ. Поэтому принципиально важно, чтобы терапия была максимально эффективной в улучшении отдаленного прогноза у пациентов с АГ.

Современная практика лечения больных АГ в рандомизированных клинических исследованиях свидетельствует о необходимости применения комбинированной антигипертензивной терапии.

Назначение комбинированной терапии позволяет в 2 раза увеличить число пациентов, ответивших на терапию, повышает частоту достижения целевого уровня артериального давления (АД) более чем на 70%.

Цель исследования изучить фармакоэкономические аспекты лечения больных АГ с использованием Престанса.

Материал и методы

Исследование проведено в рамках открытой многоцентровой программы ПРОРЫВ: ПРестанс в лечении неконтролируемой аРтериальной гипертонии – реальный шанс в улучшении контроля артериального даВления, инициированной Российским медицинским обществом по артериальной гипертонии.

Всем пациентам отменяли предшествующую неэффективную антигипертензивную терапию, за исключением адреноблокаторов, и назначали Престанс. Начальная доза зависела от предшествующей терапии: при неэффективной монотерапии назначали Престанс 5/5 мг; при неэффективной комбинации 2 препаратов – Престанс 10/5 мг или 5/10 мг; при неэффективной комбинации 3 препаратов – Престанс 10/10 мг. Длительность лечения составила 12 нед.

Фармакоэкономический анализ

Изучение частоты назначений АГП с различными МНН выявило следующий порядок распределения: эналаприл (36%), индапамид (29,6%), бисопролол (23,7%), амлодипин (23,2%), лизиноприл (16,5%), метопролол (12,7%), лозартан (9,3%). Наиболее часто назначались препараты с коммерческими названиями: эналаприл и конкор (по 16,7%), индапамид (15,4%), амлодипин (12,4%), энап (12,2%), диротон (9,7%). Более подробные данные о препаратах, назначаемых пациентам во всей изучаемой выборке, их производителях, распространенности и средних назначаемых дозах представлены в табл. 1.

Как видно из таблицы, средние дозы большинства АГП были небольшими, что могло явиться одной из причин неэффективности предшествующей терапии.

Клинико–экономический анализ

Альтернативы: лечение Престансом (в том числе в составе комбинированной терапии) и любая другая неэффективная антигипертензивная терапия, которую больные получали до включения в исследование.

К косвенным затратам были отнесены: потери валового внутреннего продукта (ВВП) в результате отсутствия пациента на его рабочем месте из-за болезни и выплаты по листам нетрудоспособности для работающего населения (данные Федеральной службы государственной статистики).

Таблица 1. **Коммерческие названия АГП, их производители и частота назначения внутри соответствующих клинико-фармакологических групп**

Коммерческие названия препаратов	Фирмы-производители	Доля назнач. внутри группы, %	Среднесут. дозы, мг
	ДИУРЕТИКИ		
Индапамид	различные	38,3	2,1
Арифон ретард	Servier	20,7	1,5
Гипотиазид	Chinoin	19,6	19,5
Индап	PRO.MED.CS Praha a.s.	10,1	2,5
	ИНГИБИТОРЫ АПФ		
Эналаприл	различные	24,0	21,0
Энап	KRKA	17,6	17
Диротон	Gedeon Richter	14,0	15,2
Престариум	Servier	10,3	7,3
Лизиноприл	Макиз-Фарма	5,7	18,2
Моноприл	BMS	4,7	18,6
Берлиприл	Berlin-Chemie	4,1	16,9
	БЕТА-АДРЕНОБЛОКАТОРЫ		
Конкор	Merck	40,4	4,9
Эгилок	Egis	17,1	63
Коронал	Zentiva A.C.	7,2	5,6
Беталок ЗОК	AstraZeneca	7,0	66,6
Метопролол	разные	3,9	77,8
	АНТАГОНИСТЫ КАЛЬЦИЯ		
Амлодипин	разные	38,4	3,7
Амлотоп	Макиз-Фарма ЗАО	7,8	3,7
Кордафлекс	Berlin-Chemie	6,8	16,9
Нормодипин	Gedeon Richter	6,5	3,9
	БЛОКАТОРЫ РЕЦЕПТОРОВ К АТ II		
Лозап	Zentiva A.C.	51,2	64,0
Лориста	KRKA	23,4	60,7
	КОМБИНИРОВАННЫЕ ПРЕПАРАТЫ		
Нолипрел	Servier	26,2	5/0,625
Экватор	Gedeon Richter	9,9	10/5
Лозап плюс	Zentiva A.C.	9,3	50/12,5
Тенорик	Ipca	8,0	50/12,5
Ко-ренитек	Merck Sharp & Dohme	6,7	20/12,5

Общая стоимость болезни

$$COI = DC + IC$$

COI - общая стоимость болезни

DC - прямые затраты

IC - непрямые затраты

При расчете прямых затрат на ведение больных АГ учитывались прямые затраты.

Прямые затраты

1. Стоимость лекарственной терапии в среднем на больного за 12 недель.
2. Стоимость посещений участкового терапевта с целью контроля АД и коррекции фармакотерапии.
3. Все выполняемые в этот период медицинские услуги.
4. Прямые затраты на стационарное лечение больных АГ.
5. Вызов СМП.

До включения в исследование	Получающие ПРЕСТАНС
10 899,51 руб\чел. за 12 нед	**3 183,77 руб\чел. за 12 нед**

Суммарные прямые затраты на лечение больных составили:
Больные до включения в исследование = 1700,35*4115 + 10576 *1029,8*3 + 3498 *967,5 + 10041 *178,94 = 10899,51 / чел. за 12 недель.
Больные, включенные в исследование = 2865,46*4115 + 288,05*1029,8*3 + 205,75*967,5 + 1234,5 *178,94 = 3183,77/ чел. за 12 недель.

Другой составляющей анализа «стоимости болезни» являлся учет непрямых затрат при лечении больных АГ.

Среди больных до включения в исследование 722 человека (17,5%) в течение 12 недель получили больничные листы по поводу неконтролируемой АГ. Учитывая то, что средние сроки ВН составили 13,8±10,6 дня, средняя стоимость недополученного общественного продукта **2516,24 руб.** на 1 больного.

Средние затраты на выплаты по больничным листам у больных до исследования составили **1525,82 руб.** на 1 пациента с АГ.

Средние затраты на выплаты по больничным листам после включения в исследование составили 88,45 руб. на 1 пациента с АГ.

Для вычисления общих непрямых затрат амбулаторного лечения АГ необходимо суммировать экономиче-

ские потери вследствие недополученного общественного продукта и расходы на выплаты по больничным листам.

Непрямые затраты

1. Потери ВВП в результате отсутствия пациента на его рабочем месте из-за болезни.
2. Выплаты по листам нетрудоспособности для работающего населения (данные Федеральной службы государственной статистики).

До включения в исследование	Получающие ПРЕСТАНС
4 042,06 руб\чел. за 12 нед	234,32 руб\чел. за 12 нед

Общие непрямые затраты составили 2516,24+1525,82=4042,06 и 234,32 руб./ на 1 пациента соответственно.

Общая стоимость болезни

Вывод

Средняя экономия денежных средств при использовании терапии с применением Престанса вместо стандартной антигипертензивной терапии за счет уменьшения дополнительных визитов к врачу, госпитализаций и вызовов СМП составила 11523,48 руб. на 1 человека.

Престанс: снижает общую стоимость болезни

- Средняя экономия денежных средств – 11 523 руб.\чел. за 12 недель

Основные причины:

- Уменьшение числа дополнительных визитов к врачу
- Снижение числа госпитализаций
- Снижение числа вызовов СМП

Анализ «затраты–эффективность»

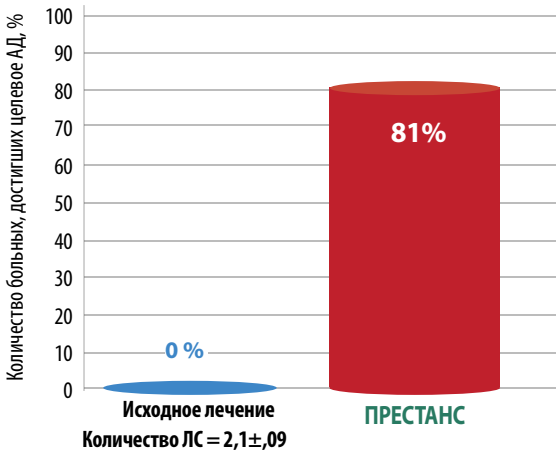
- Необходим для сравнения стоимости эффекта 2 и более не одинаковых по эффективности методов лечения

К концу исследования было зарегистрировано снижение систолического и диастолического АД на 36,1 мм рт.ст. и 17,0 мм рт.ст. соответственно.

Уровень целевого АД (<140/90 мм рт.ст.) достигли 81% пациентов.

В качестве критериев эффективности рассматривалось число больных, достигших целевого уровня АД.

Количество больных, достигших целевого АД



Однако проведения метода затраты/эффективность не требуется, если учитывать прямые и непрямые затраты, так как терапия на основе Престанса оказалась не только более эффективной, но и более дешевой.

Анализ «затраты–полезность»

Для его выполнения использовались результаты расчета прямых медицинских затрат, описанных выше, и показатели полезности – QALY.

Эффективность антигипертензивной терапии оценивали по визуальной аналоговой шкале. Она представляет собой 10-см шкалу, где внизу стоит 0 «смерть», а наверху 100 «полное благополучие». Средняя оценка для стандартной антигипертензивной терапии составила 5,2 см, для Престанса – 7,5 см.

Нами было принято допущение, что ближайший 1 год жизни больные проживут с достигнутым качеством. Следовательно QALY в группе до включения в исследование составит 0,52, что равно 6,24 мес. качественной жизни. В группе Престанса – 0,75, что составит 9 месяцев качественной жизни.

Моделирование

- Моделирование – это распространение результатов, полученные в высококачественном исследовании, на более широкую совокупность.
- Прогноз окончательных результатов (жесткие и мягкие точки) на основе полученных клинических эффектов (например, степени снижения АД).

Моделирование позволяет определить:

- Количество сохраненных лет жизни с помощью 2 и более разных по эффективности методов лечения.

Моделирование с минимальными временными и материальными издержками, но в то же время с должной степенью достоверности позволяет распространить результаты, полученные в небольшом исследовании, на более широкую совокупность и спрогнозировать окончательные результаты (жесткие и мягкие точки) на основе полученных клинических эффектов.

В ходе исследования схемы терапии сравнивали по ряду клинических, экономических и макроэкономических параметров: смертность, частота развития острых осложнений, число сохраненных лет жизни, прямые медицинские затраты (затраты на лекарственную терапию пациента и стационарную помощь системы здравоохранения).

Стоимость терапии АГ рассчитывали исходя из данных о розничных ценах на лекарственные средства. В качестве источника информации о ценах на лекарственные средства использовались реестр зарегистрированных цен (в случае, если лекарственное средство входило в перечень ЖНВЛП и данные электронного ресурса www.aptechka.ru (для всех остальных лекарственных средств). Стоимость терапии острых осложнений в условиях стационара рассчитывали на основании стандартов медицинской помощи больным с ОИМ, стенокардией, инсультом с учетом реального койко-дня х 3.

Учитывая то, что уровень АД является мощным и значимым предиктором кардиоваскулярного риска и широко применяется в качестве суррогатной точки для оценки эффективности антигипертензивной терапии, для построения модели мы использовали исходные и полученные через 12 недель показатели САД (см. табл. 2.).

В результате расчетов в модели получились следующие экономические и частотные показатели в перспективе на 10 лет (см. табл. 3).

Выводы фармакоэкономического анализа программы Прорыв

- Престанс снижает общую стоимость болезни. Экономия – 11 523 руб.\чел. за 12 нед.
- Престанс обеспечивает более низкую стоимость достижения целевого АД в сравнении с рутинной терапией.
- Престанс за счет гипотензивного эффекта увеличил продолжительность жизни каждого пациента на 2,37 года качественной жизни (на 10 лет лечения).
- Престанс за счет гипотензивного эффекта снизил вероятность сердечно-сосудистых катастроф за 10 лет: вероятное число смертей на 115, ИМ – на 51 и НМК – на 30.

Терапия Престансом позволяет избежать 115 смертей, 30 инсультов и 51 инфаркт миокарда. Мы посчитали, что отсутствие необходимости лечения предотвращенных случаев осложнений поможет сэкономить 7.430.586 руб.

Таблица 2. **Распределение больных собственного проспективного исследования по уровню достигнутого САД и полу**

	92-133		134-144		145-154		155-169		>170	
	муж	жен	муж	жен	муж	жен	муж	жен	муж	жен
Предшествующая терапия	0,5	0,6	2,5	3,8	16,7	16,1	38,8	52,8	41,5	26,5
Лечение Престансом	59,4	66,8	17,6	12,2	3,7	2,6	0,8	0,9	0,3	0,08

Примечание: результаты указаны в % к количеству больных отдельно для мужчин и женщин.

Таблица 3. **Оценка эффективности затрат, определенная в процессе моделирования**

	Лечение Престансом	Предшествующая терапия
Вероятность развития фатального инфаркта миокарда	21	72
Вероятность развития фатального инсульта	9	39
Вероятность развития смерти за 10 лет	54	169
Сохраненные годы жизни (LYG)	9,93	9,77
Стоимость 1 LYG, руб.	11606,33	7211,08

Примечание: LYG – life-year gained – сохраненные годы жизни.

Методы технического воздействия как фактор повышения приверженности терапии больных сердечно–сосудистыми заболеваниями в амбулаторной практике. Итоги годичного наблюдения

Агеев Ф.Т.[1], Фофанова Т.В.[1], Смирнова М.Д.[1], Тхостов А.Ш.[2], Нелюбина А.С.[2], Кузьмина А.Е.[1], Галанинский П.В.[1], Кадушина Е.Б.[1], Нуралиев Э.Ю.[1], Хеймец Г.И.[1]
[1]Институт кардиологии им. А.Л. Мясникова ФГБУ «РКНПК» Минздравсоцразвития России; [2]Московский государственный университет им. М.В. Ломоносова, г. Москва

Агеев Фаиль Таипович
доктор медицинских наук, профессор, руководитель научно–диспансерного отдела НИИ кардиологии им. А.Л. Мясникова Федерального Государственного Учреждения Российского Кардиологического научно–производственного комплекса РосЗдрава, член Всероссийского научного общества кардиологов (ВНОК), член секции ВНОК «Сердечная недостаточность» и «Болезни системы кровообращения у женщин», член «Общества специалистов по сердечной недостаточности» (ОССН), член редакционной коллегии журнала «Сердечная недостаточность». Является членом Европейского Общества Кардиологов (European Society of Cardiology, ESC) и Heart Failure Association of the ESC.

Широко обсуждаемая проблема недостаточной приверженности лечению очень актуальна сегодня, в начале XXI века. И актуальна она именно потому, что во всех странах растет число пациентов с хроническими заболеваниями. Показано, что низкая приверженность терапии является одной из главных причин снижения эффективности терапевтического лечения, ухудшения качества жизни (КЖ) больных и увеличения затрат на лечение [1-3].

К сожалению, в настоящее время не существует единой эффективной стратегии решения этой проблемы. К этому вопросу необходимо подходить комплексно, подключая не только фармакологическую и психологическую составляющие лечения, но и методы технического воздействия на процесс ведения и лечения пациента. В настоящем исследовании предпринята попытка применить комплексный подход к проблеме повышения приверженности терапии, впервые внедрив в практику обычного амбулаторного ведения и лечения пациентов систему автоматизированного телефонного дозвона.

Цель исследования

Оценить влияние автоматизированного телефонного дозвона (АТД) с дифференцированным текстом напоминания, а также его сочетание с ведением дневника самоконтроля (ДСК) на приверженность гиполипидемической и антигипертензивной терапии (АГТ) и на ее эффективность в условиях длительного амбулаторного наблюдения.

Это исследование было проведено в рамках «Программы разработки новых методов и технологий профилактики, диагностики и лечения сердечно-сосудистых заболеваний, связанных с атеросклерозом, в лечебных учреждениях Западного административного округа (ЗАО) г. Москвы».

Материал и методы

Открытое наблюдение проводили в 12 районных поликлиниках ЗАО г. Москвы. В исследовании участвовали 48 врачей-терапевтов поликлиник и 12 врачей-мониторов из ФГУ РКНПК Минздравсоцразвития России. В исследование включали пациентов с высоким и очень высоким риском осложнений атеросклероза и пациентов с ишемической болезнью сердца (ИБС): стенокардия, перенесенные инфаркт миокарда (ИМ), реваскуляризация миокарда, ранее доказанный атеросклероз коронарных артерий (КА). Пациенты были разделены на 2 группы (гр): А – интенсивного воздействия и Б – обычного ведения в условиях районной поликлиники.

Меры, направленные на повышение приверженности терапии в гр. интенсивного наблюдения, включали:

- частые визиты к врачу – активные вызовы в поликлинику через 1, 2, 6 и 12 мес. в течение первого года наблюдения;
- выдача письменных рекомендаций, касающихся модификации факторов риска (ФР) и изменения образа жизни;
- ведение ДСК пациента.

В ДСК пациента, который был разработан специально для данного исследования, больной указывал динамику уровня артериального давления (АД) и пульса (ЧСС) ежедневно, динамику веса, изменение самочувствия за прошедший мес., прием антигипертензивных (АГП) и гиполипидемических препаратов. ДСК пациента выдавался поликлиническим врачом на каждом визите и возвращался при следующем посещении врача.

Участие в программе автообзвона. Система АТД используется как инструмент оповещения неограниченного числа абонентов по спискам или базам данных, который в автоматическом режиме доносит подготовленную информацию до абонента. Проведена адаптация данной системы к потребностям здравоохранения и, в частности, амбулаторно-поликлинического звена. Совместно с психиатрами и психологами была разработана текстовая часть. Тексты составлены с учетом психологических особенностей пациентов и тяжести основного заболевания. Тексты для АТД призваны разъяснить больному действие лекарств и требований к режиму доступным неспециалистам языком. Формулировки построены с учетом характерных для пациентов с сердечно-сосудистыми расстройствами представлений о болезни. Для достижения аддитивного эффекта, техника АТД пациентам была соединена с музыкальной основой (классическая, мажорная композиция умеренного темпа – Э. Григ «Утро» из оперы «Пер Гюнт»), т.к. тонизирующая музыка умеренного темпа повышает устойчивость внимания. Звонки осуществлялись 1 раз в 3 нед., время звонков предварительно согласовывалось с пациентом. Была разработана форма согласия пациента на АТД, где пациенту доступно разъяснялась суть АТД. В системе АТД участвовали только те пациенты, которые подписали информированное согласие на применение этого метода как одного из компонентов в ведении амбулаторных пациентов.

Всем включенным в исследование проводили общеклиническое обследование, измеряли офисное АД, проводили биохимический анализ крови. Приверженность пациента медикаментозной терапии оценивали по тесту Мориски-Грина (МГ) [4]. Для оценки уровня тревоги и депрессии применяли опросник HADS [5].

Всем пациентам в поликлинике бесплатно выдавали розувастатин в дозе 10 мг/сут. При необходимости назначали АГП и антиангинальные средства.

Статистический анализ проводился с помощью пакета программ Statistica 6.0 for Windows. При анализе межгрупповых различий количественных показателей рассчитывали значения t-критерия Стьюдента для независимых выборок. Сравнение значений с распределением признаков отличным от нормального проводился с помощью критерия Манн-Уитни. Различия считали статистически достоверными при вероятности абсолютно случайного их характера не превышающей 5 % ($p<0,05$). Данные представлены в виде M±SD при нормальном распределении признака или Me (-95%ДИ;+95%ДИ) – при асимметричном.

Результаты

Анализу подверглись данные 604 пациентов, находившихся в гр. интенсивного наблюдения: (n=323) без клиники ИБС, но с высоким и очень высоким риском осложнений атеросклероза и 281 пациент с ИБС.

Согласие на АТД дали 437 (72,4%) человек – их обозначили как гр. Автодозвона. Из них 221 пациент высокого риска и 216 пациентов с ИБС. Отказались от АТД 167 (27,6%) пациентов – гр. Отказников. Из них 102 пациента высокого риска и 65 пациентов с ИБС. Гр. были сопоставимы по возрасту, полу, уровню комплаентности (опросник Мориски-Грина), уровню тревоги и депрессии (опросник HADS) (табл. 1).

На годичном визите проводилось анкетирование пациентов, согласившихся на АТД. Анкеты заполнили 228 чел. Анализ ответов показал, что 150 (65,8%) человек прослушивали текст АТД регулярно и до конца, 16 (7,0%) – «иногда», 62 (27,2%) человека не прослушивали вообще (не было звонков или сразу же вешали трубку). Таким образом, звонки, полностью или частично, в течение этого года прослушивали 72,8% пациентов, согласившихся изначально на АТД.

В обеих гр. за год наблюдения достоверно снизился уровень систолического АД (САД) ($p<0,0001$), диастолического АД (ДАД) ($p<0,01$), общего холестерина (ОХС) ($p=0,000$), ХС липопротеидов низкой плотности (ХС ЛНП) ($p=0,000$), триглицеридов (ТГ) ($p=0,000$), повысилось содер-

Таблица 1. **Исходная характеристика пациентов**

	«Автодозвон» n = 437	«Отказники» n = 167	P
Возраст, лет (M±SD)	60,6±8,0	60,7±7,6	нд
Вес, кг (M±SD)	83,2±16,4	82,4±17,7	нд
Мужчины (%)	31,8	32,4	нд
АГ (%)	88,8	85,0	нд
ОИМ в анамнезе (%)	17,2	12,5	нд
Курение (%)	13,7	15,5	нд
СД-2 (%)	14,9	16,2	нд
ОНМК в анамнезе (%)	4,1	4,2	нд
Уровень тревоги, баллы (Me (-95% CI; 95% CI))	8,0 (7,5; 8,3)	8,0 (7,3; 8,8)	нд
Уровень депрессии, баллы (Me (-95% CI; 95% CI))	6,0 (5,8; 6,6)	6,0 (5,6; 6,9)	нд
Баллы по опроснику Мориски – Грина (Me (-95% CI; 95% CI))	2,0 (1,9; 2,1)	2,0 (1,7; 2,2)	нд
% комплаентных больных (4 балла по опроснику М-Г)	11,2	9,0	нд

Примечание: *ОИМ – острый ИМ, СД-2 – сахарный диабет 2 типа, ОНМК – острое нарушение мозгового кровообращения, АГ – артериальная гипертония.*

Таблица 2. **Динамика показателей АД и липидного обмена у пациентов, согласившихся на АТД и отказавшихся от него**

	«Автодозвон» Me (-95%CI;95% CI) n=437	«Отказники» Me (-95%CI;95% CI) n=167	P
%Δ САД	-2,4 (-4,0; -0,7)	-2,9 (-6,0; 0,1)	0,6
%Δ ДАД	-3,7 (-5,1; -2,3)	-1,9 (-4,5; 0,8)	0,8
%Δ ОХС	-15,2 (-17,2; -12,5)	-6,3 (-10,6; -2,7)	0,0003
%Δ ТГ	-19,9 (-17,2; -7,5)	-15,2 (-18,3;-2,7)	0,08
%Δ ХС ЛНП	-27,9 (-26,5; -18,8)	-12,0 (-18,7; -5,6)	0,001
%Δ ХС ЛВП	10,4 (18,8; 29,9)	6,6 (5,8; 27,7)	0,046

Примечание: *%Δ – изменение показателя в процентах.*

жание ХС липопротеидов высокой плотности (ХС ЛВП) (p=0,000). Однако, степень снижения уровня ОХС, ХС ЛНП, ТГ, а также степень повышения ХС ЛВП в гр. Автодозвона оказалась достоверно больше (табл. 2).

По количеству и структуре осложнений гр. достоверно не различались (табл. 3).

Приверженность терапии по результатам теста Мориски-Грина выросла как в гр. Автодозвона с 2,0 (1,9; 2,1) до 2,8 (2,6;3,0) баллов (p=0,000), так и в гр. Отказников с 2,0 (1,7; 2,2) до 2,7 (2,4;2,9) баллов (p=0,000). Однако у больных ИБС достоверное увеличение баллов с 2,0 (1,9;2,2) до 2,8 (2,6;3,1) отмечается только в гр. Автодозвона (p<0,00001). В этой гр показатели теста Мориски-Грина на годичном визите выше, чем в гр. Отказников – 3,16 (2,3;3,4) vs 2,9 (2,3;3,0) (p=0,003). Следует отметить, что комплаентность больных ИБС согласно тесту Мориски-Грина исходно была достоверно выше – 2,0 (1,9;2,2), чем в других гр. – 1,7 (1,6;1,9), p<0,005) и 1,9 (1,7;2,1), соответственно (p<0,05).

Одним из механизмов повышения приверженности терапии служит ДСК пациента. На годичном визите ДСК сдали 226 (37,4%) пациентов. Эти лица исходно были более комплаентны, чем пациенты, не сдавшие ДСК – 2,2 (2,0; 2,4) vs 2,0 (1,7; 2,0) баллов по Мориски-

Таблица 3. **Структура осложнений в течение годичного наблюдения**

	«Автодозвон» n=437	«Отказники» n=167	P
ИМ (%)	0,7	0	
ОНМК (%)	0,5	0	
Госпитализация (%)	7,1	3,6	нд
Экстренная ангиопластика (%)	0,2	0,6	нд
Смерть (%)	0,5	0	
Всего осложнений (%)	9,0	4,2	нд

Таблица 4. **Динамика показателей АД и липидного обмена у лиц, сдавших и не сдавших ДСК**

	Дневник сдан Me (-95%CI; 95% CI) n=226	Дневник не сдан Me (-95%CI; 95% CI) n=378	P
%Δ САД	-3,6 (-5,8;-1,7)	-3,1 (-3,7;0,5)	нд
%Δ ДАД	-4,7 (-6,3;-2,8)	0 (-2,4;4,1)	0,07
%Δ ЧСС	–1,4 (–4,8;–1,3)	-5,1 (-6,0;0,9)	нд
%Δ ОХС	-12,0 (-15,3;-9,2)	-13,1 (-15,8;-10,3)	нд
%Δ ТГ	-13,6 (-11,1;2,3)	-19,9 (-21,3;-0,8)	<0,01
%Δ ХС ЛНП	-19,7 (-22,3;-11,3)	-25,2 (-25,9;-17,3)	нд
%Δ ХС ЛВП	7,6 (12,3;27,5)	10,3 (16,4;29,5)	нд

Примечание: *%Δ – изменение показателя в процентах.*

Таблица 5. **Динамика показателей АД и липидного обмена у лиц, сдавших ДСК и слушавших или не слушавших телефонные звонки**

	ДСК+звонки Me (-95%CI; 95% CI) n=89	ДСК Me (-95%CI; 95% CI) n=37	P
%Δ САД	-3,9 (-6,2;-0,7)	0,0 (-6,0;3,5)	нд
%Δ ДАД	-7,5 (-8,3;-3,2)	0,0 (-5,0;1,9)	0,04
%Δ ЧСС	–2,1 (–5,9;3,3)	-3,2 (-9,1;3.6)	нд
%Δ ОХС	-12,8 (-18,6;-10,3)	-6,4 (-15,4;-0,2)	нд
%ΔТГ	-18,4 (-14,8;6,9)	-0,7 (-10,0;25,0)	нд
%ΔХС ЛНП	-17,3 (-25,0;-8,3)	-22,9 (-32,2;-8,0)	нд
%Δ ХС ЛВП	5,6 (10,9;39,2)	14,1 (6,4;29,6)	нд

Примечание: *%Δ – изменение показателя в процентах.*

Грину (p=0,02). У больных, сдавших ДСК, отмечалась тенденция к более выраженному снижению ДАД. В то же время, степень снижения уровня ТГ у них была меньше (табл. 4).

Среди пациентов, гр. Автодозвона, доля сдавших ДСК была больше – 67% (p<0,0001).

При сравнении показателей динамики АД у пациентов, сдавших ДСК и слушавших или не слушавших телефонные звонки (по результатам анкетирования), степень снижения ДАД была достоверно больше у пациентов, прослушивающих телефонные напоминания (табл. 5).

Обсуждение

Существует много свидетельств того, что многие пациенты покидают медицинское учреждение с недостаточным пониманием рекомендованной терапии [6]. Также сообщается о плохом запоминании медицинских рекомендаций с потерей информации от 46%

до 63% (7-11]. Известно, что абсолютно приверженных или не приверженных терапии пациентов не существует. Лечение хронических пациентов продолжается годами, и нередко происходят изменения как в соблюдении режима терапии, так и в образе жизни больного. Сознательное несоблюдение лечебных рекомендаций наблюдается реже, чем случайное несоблюдение в связи с пропуском приема отдельных доз [12]. Пациенты пренебрегают лечением по самым разным причинам. Некоторые жалуются на побочные эффекты (ПЭ). Другие считают, что лекарство не помогает. Третьи чувствуют, что ежедневный прием лекарства обходится им очень дорого, многие отмечают, что дело в обычной забывчивости.

В настоящем исследовании было соединено несколько методов, направленных на повышение приверженности терапии. Пациенты получали письменные рекомендации по лечению и коррекции образа жизни, им выдавались ДСК с рекомендациями по их заполнению, которые сдавались пациентами на каждом визите к врачу. Кроме того, пациенты получали телефонные напоминания о необходимости выполнять врачебные рекомендации.

По результатам годичного наблюдения в обеих гр. (согласившихся на автодозвон и отказавшихся от него) отмечено достоверное снижение уровня офисного АД, ОХС, ТГ, ЛНП, повышение ЛВП. Однако в гр. Автодозвона обращает на себя внимание достоверно большая степень снижения уровня ОХС, ХС ЛНП, ТГ и большая степень повышения ХС ЛВП.

Приверженность терапии по результатам теста Мориски-Грина выросла как в гр. Автодозвона, так и в гр. Отказников. Обращает на себя внимание, что у больных ИБС достоверное увеличение баллов отмечается только в гр. Автодозвона с 2,0 (1,9;2,2) до (2,6;3,1) (p<0,00001). В этой гр. показатели теста Мориски-Грина на годичном визите выше, чем в гр. Отказников – 3,16 (2,3;3,4) vs 2,9 (2,3;3,0) (p=0,003). Следует отметить, что комплаентность больных ИБС согласно тесту Мориски-Грина исходно была достоверно выше – 2,0 (1,9;2,2), чем в гр. с низким и высоким риском сердечно-сосудистых осложнений – 1,7 (1,6;1,9) (p<0,005) и 1,9 (1,7;2,1), соответственно (p<0,05).

На годичном визите ДСК сдали 37,4% пациентов. Пациенты, сдавшие ДСК, исходно были более комплаентными, чем пациенты, не сдавшие ДСК (p=0,02). Различия в биохимических показателях через год между пациентами, сдавшими и не сдавшими ДСК, отсутствовали. В то же время, у больных, сдавших ДСК, отмечалась тенденция к более выраженному снижению ДАД.

Среди пациентов, прослушивающих телефонные звонки, доля сдавших Дневники самоконтроля составила 67%. Анализ совместного применения двух методов повышения приверженности терапии (ДСК и АТД) показал, что у пациентов, сдавших ДСК и слушавших или не слушавших телефонные звонки, степень снижения ДАД была достоверно больше у пациентов, прослушивающих телефонные напоминания. Таким образом, только выдача и заполнение ДСК не является гарантией положительного результата лечения, необходим комплекс мероприятий, а именно в настоящем исследовании – сочетание ДСК и АТД.

В ранее опубликованных работах автоматизированный телефонный мониторинг заключался в том, что пациенты мониторировали свое АД дома и еженедельно сообщали по телефону диспетчеру-регистратору величины АД, приверженность АГТ и ПЭ, если они были. Позже данные передавались лечащему врачу. Через 6 мес. приверженность выросла в обеих гр., однако достоверно больше в гр. со звонками. В этой же гр. отмечено достоверное снижение среднего ДАД по сравнению с ДАД гр. контроля (p=0,02) [13]. В другом исследовании изучалась краткая и долгосрочная приверженность терапии у пациентов, которым в течение 12 нед. еженедельно звонили фармацевты и беседовали о необходимости приема препаратов, их переносимости и эффективности, ПЭ, интересовались, кем препараты были выписаны [14]. По сравнению с контрольной гр. у обзваниваемых пациентов высокая приверженность терапии сохранялась в течение 2 лет. У пациентов данной гр. достоверно снизился уровень ЛНП через 2 года по сравнению с контрольной гр.

В настоящем исследовании телефонных бесед врача и пациента не проводилось, использовались автоматические телефонные напоминания о необходимости выполнения врачебных рекомендаций. Такой вариант позволяет освободить медицинский персонал от приема телефонограмм и телефонных бесед (часто необоснованно долгих), что значительно уменьшает нагрузку на врача и медицинский персонал по сравнению с вышеописанными методиками.

Выводы

Применение АТД (напоминаний) позволяет достоверно повысить приверженность терапии у пациентов с ИБС.

Среди пациентов, прослушивающих телефонные напоминания, доля сдавших ДСК была достоверно больше.

Интенсификация методов повышения приверженности терапии (комбинация применения АТД ДСК) позволяет добиться достоверно большего снижения ДАД у наблюдаемых пациентов.

Применение системы АТД позволяет в достоверно большей степени снизить уровни ОХС, ХС ЛНП и ТГ, а также повысить уровни ХС ЛВП по сравнению с данными показателями у пациентов, отказавшихся от телефонных напоминаний. ■

Список литературы находится в редакции

Впервые опубликована в журнале «Кардиоваскулярная терапия и профилактика», 11(4), 2012

Возможности применения розувастатина в повышении эффективности фармакотерапии атеросклероза

Журавлева М.В., Максимов М.Л.
ГОУ ВПО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова
Минздравсоцразвития РФ, г. Москва

Сердечно–сосудистые и сосудистые заболевания играют ведущую роль в формировании структуры заболеваемости и смертности практически всех экономически развитых стран мира [1]. Во многом это связано со старением населения и широкой распространенностью факторов риска (ФР), к важнейшим из которых относится гиперлипидемия. Проведенные клинические и эпидемиологические исследования наглядно доказали корреляцию между уровнем холестерина липопротеидов низкой плотности (ХС ЛПНП) и частотой развития сердечно–сосудистых осложнений (ССО) [2].

Для нормализации липидного профиля, достижения целевых уровней ХС ЛПНП и снижения риска ССО наиболее приемлем комплексный подход с учетом индивидуальных особенностей пациентов. При этом, наряду с соблюдением гиполипидемической диеты, во многих случаях показан длительный прием гиполипидемических препаратов. Для максимального клинического эффекта доказана необходимость проведения интенсивной профилактики ССО с достижением достаточно низких уровней ХС ЛПНП и применением концепции «чем ниже – тем лучше» [3].

В руководстве для лечения дислипидемий, принятом Европейским обществом по атеросклерозу (EAS), Европейским кардиологическим обществом (ESC) в 2011 г., в рекомендациях Всероссийского научного общества кардиологов 2009 г. подчеркнута роль статинов в качестве препаратов первого выбора и обоснована необходимость их применения для достижения целевых уровней общего холестерина (ОХС) и ХС ЛПНП [4]. Сделан новый акцент на повышение сниженного уровня ХС липопротеидов высокой плотности (ХС ЛПВП) и снижение повышенного уровня триглицеридов (ТГ). Дислипидемия признана основным ФР у больных, страдающих сахарным диабетом (СД) типа 2, и у пациентов с метаболическим синдромом [1]. В качестве основы для определения стратегии и тактики лечения рекомендуется принять уровень сердечно-сосудистого риска по шкале SCORE с выявлением пациентов 4 уровней риска: очень высокого, высокого, среднего или низкого. Атеросклероз, тромбоз и гипертония – наиболее распространенные патофизиологические процессы в сердечно-сосудистой системе, а инсульт и ишемическая болезнь сердца (ИБС) – наиболее частые заболевания с летальным исходом [5]. Этиология сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ), за исключением достаточно редко встречаемых моногенных заболеваний, чрезвычайно сложна. Повышенные уровни атерогенных липидов и липопротеидов ХС ЛПНП, ТГ и низкий уровень ХС ЛПВП в плазме крови относятся к важнейшим ФР развития атеросклероза и его осложнений. В последние годы статинам как наиболее эффективному и перспективному классу лекарственных средств уделяется пристальное внимание [6, 7]. Их гипохолестеринемическое действие основано на способности конкурентно ингибировать активность ГМГ-КоА-редуктазы, превращение которой в мевалоновую кислоту – ключевой этап

синтеза эндогенного ХС. Сегодня на российском фармацевтическом рынке представлены все современные статины: ловастатин, симвастатин, флувастатин, правастатин, аторвастатин, розувастатин. Статины подразделяют на естественные (симвастатин, ловастатин, правастатин) и синтетические (аторвастатин, цервистатин, флувастатин). Розувастатин – синтетический ингибитор ГМГ-КоА-редуктазы (производное гептановой кислоты, связанное с пиримидиновой и сульфониламидной группой).

Эффективность этого класса препаратов в лечении пациентов с атеросклерозом и заболеваниями, способствующими развитию ИБС (артериальная гипертония – АГ – и СД типа 2), не вызывает сомнений и подтверждена во многих исследованиях по первичной и вторичной профилактике. С каждым годом растет количество клинических исследований, а следовательно, объем знаний о применении статинов.

По результатам мета-анализа клинических исследований с участием статинов с высоким уровнем доказательности выявлена необходимость расширения показаний к назначению статинов, в том числе у больных с острым коронарным синдромом, АГ, СД типа 2, у пожилых и перенесших инсульт больных [3, 4]. Наряду с основными фармакодинамическими эффектами статинов, присущими всему классу, возрастает интерес к «нелипидным» эффектам статинов, что значительно расширяет области их применения. В первую очередь это благоприятное влияние на функцию эндотелия и медиаторы воспаления, антитромботическое и антипролиферативное действие [1, 4].

По данным исследования EUROASPIRE, назначение статинов в Европе выросло за последнее десятилетие с 32,2 до 88,8%, однако достижение целевых уровней ХС ЛПНП остается на уровне 40% [8, 9]. Несмотря на солидную доказательную базу, терапевтический потенциал статинов сегодня не используется полностью. Если частота назначения статинов в США достигает 95% от потребности, в Европе – 55%, а в России – только 12% [7]. Международное исследование VALIANT, в котором приняли участие более 30 стран, показало, что в России статины назначают почти в 100 раз реже, чем за рубежом [2]. Кроме того, в реальной клинической практике, в том числе в нашей стране, врачи назначают минимальные стартовые дозы препаратов, поэтому целевого уровня ХС ЛПНП достигает лишь незначительное число пациентов. При этом доказано, что при использовании высоких доз статинов (розувастатина в дозе 40 мг/сут; аторвастатина в дозе 80 мг/сут) наблюдается выраженное замедление, по сути прекращение увеличения толщины комплекса интима–медиа, что является предиктором возникновения инфаркта миокарда (ИМ) и смерти [10]. Поэтому применение статинов остается одной из наиболее актуальных проблем рациональной фармакотерапии. Это обусловлено в том числе одновременным назначением нескольких лекарственных препаратов, множественностью их фармакологических эффектов, взаимодействием лекарственных средств (ЛС), проявляющих синергизм или антагонизм фармакологического действия, низкой приверженностью пациентов терапии, что требует обязательного контроля ее эффективности и безопасности.

Доказана роль статинов в первичной профилактике ССЗ. Так, крупнейшее эпидемиологическое исследований MRFIT, в которое были включены 361 662 мужчины в возрасте 35–57 лет, выявило основные ФР развития ИБС, пороговый уровень ОХС (5,2 ммоль/л), абсолютный риск развития ИБС при самых высоких значениях ОХС (в 20 раз выше, чем при наиболее низких среднепопуляционных уровнях, равных 4,7 ммоль/л). Показано, что снижение уровня ХС на каждые 10% снижает смертность от ИБС на 15, а общую смертность – на 11% [3].

Для лучшего понимания места и роли статинов у лиц без установленного атеросклеротического заболевания E. Mills и соавт. в 2008 г. выполнили мета-анализ рандомизированных клинических исследований (РКИ), в которых были прослежены общая и сердечно-сосудистая смертность, фатальный и нефатальный ИМ и другие коронарные события. Общая смертность, по объединенным данным 19 РКИ (n=63 899), в группе статина оказалась на 7% ниже, чем в контроле (группа плацебо, стандартной терапии или без лечения).

Влияние статинов на сердечно-сосудистую смертность оценено также в 17 РКИ (n=59 469). Риск данной конечной точки оказался на 11% ниже в группе статина, что подтверждает вывод об эффективности и безопасности терапии статинами в целях первичной профилактики смерти от всех причин и основных сердечно-сосудистых событий, связанных с атеросклерозом [11].

По данным исследований, проведенных в последние годы, медикаментозная гиполипидемическая терапия статинами приводит к снижению на 25–40% коронарной смертности, на 26–36% уменьшает риск развития ишемических событий (4S, HPS, AFCAPS/TexCAPS, WOSCOPS, CARE, LIPID, MIRACL, AVERT) [4, 5]. При этом снижение коронарных осложнений у женщин (46%) было более выраженным, чем у мужчин (20%) [12]. В первичной профилактике ИБС было получено достоверное снижение сердечно-сосудистой смерт-

ности на 28 и 34% (ловастатин – AFCAPS/TexCAPS – и правастатин – WOSCOPS) [2, 5]. Во вторичной профилактике ИБС, когда у больных исходный риск осложнений атеросклероза исходно выше, снижение сердечно-сосудистой смертности в исследованиях CARE, LIPID (правастатин) составило 20 и 24% соответственно [5, 9] и 42% – в исследовании 4S [4, 8]. В завершившемся исследовании GREACE [6] впервые показана возможность снижения сердечно-сосудистой смертности на 47% при лечении аторвастатином в средней дозе 24 мг/сут в рутинной клинической практике, хотя исследование не было плацебо-контролируемым. Достоверно показаны хорошая эффективность и переносимость суточных доз аторвастатина 20 мг и даже 80 мг у больных с семейной гиперхолестеринемией [8, 10]. Мета-анализ, обобщивший итоги длительного лечения более 90 тыс. пациентов, был опубликован в октябре 2005 г. в журнале «Lancet» [1]. По результатам 14 лучших многоцентровых плацебо-контролируемых исследований сделан вывод, что статины достоверно снижают риск общей (на 12%) и коронарной (на 19%) смерти, достоверно уменьшают риск острого ИМ (на 26%) и реваскуляризаций (на 24%), одновременно достоверно ограничивают риск цереброваскулярных осложнений (инсультов – на 17%, ишемических – на 19%), не увеличивают риск смерти от несердечных причин и рака. Сегодня наибольшее внимание привлекает противовоспалительное действие статинов. Уровень С-реактивного белка (СРБ) в данном случае служит важным индикатором активности воспалительного процесса как в стенке сосуда, так и в сформировавшейся атеросклеротической бляшке. Нестабильности атеромы обязательно сопутствует воспаление с активным выделением цитокинов, медиаторов воспаления, интерлейкинов, что в совокупности с изменением липидного ядра, нарушением целостности фиброзной оболочки бляшки, склонностью к тромбообразованию приводит к атеротромбозу и развитию жизнеугрожающих событий. Во многих клинических исследованиях показано, что снижение уровня СРБ под воздействием лечения статинами уменьшает риск сердечно-сосудистой заболеваемости и смертности. Статины все шире назначают пациентам с ревматическими заболеваниями. Результаты ретроспективного исследования, проведенного в Великобритании, позволили выявить увеличение риска развития ревматоидного артрита у больных с гиперлипидемией и снижение заболеваемости у пациентов, принимавших статины. Обнадеживающие результаты применения статинов получены у больных, страдающих системной красной волчанкой.

Появились сообщения о клинической эффективности статинов при демиелинизирующих заболеваниях нервной системы, СД, который рассматривается в качестве самостоятельного показания к постоянному приему статинов. Наибольший интерес представляют статины последнего поколения, к которым относится розувастатин – относительно новый, полностью синтетический ингибитор ГМГ-КоА-редуктазы – основного фермента в процессах синтеза ХС гепатоцитами [2]. Молекулы розувастатина более гидрофильны, чем молекулы большинства других статинов, высокоселективны к мембранам гепатоцитов и оказывают более выраженное ингибирующее влияние на синтез ХС ЛПНП и ХС липопротеидов очень низкой плотности, чем другие статины. Этот факт свидетельствует о потенциальной большей безопасности розувастатина по сравнению с другими препаратами класса. Розувастатин быстро всасывается из кишечника. Биодоступность розувастатина при пероральном приеме составляет примерно 20%, что выше, чем у ловастатина и симвастатина, и примерно соответствует таковой у права-, флува- и аторвастатина. Максимальная концентрация розувастатина в плазме достигается через 3-5 ч после приема, период его полувыведения – 18-20 ч, связь с белками плазмы – 88%, причем у других статинов этот показатель превышает 95%, за исключением правастатина (~50%). В отличие от остальных статинов розувастатин минимально взаимодействует с ферментами системы цитохрома Р-450, в связи с чем вероятность его взаимодействия со многими лекарственными препаратами невелика. Пациентам с дислипидемией и сопутствующими заболеваниями рекомендуется назначать метаболически нейтральные препараты – розувастатин, правастатин и питавастатин (руководство EAS).

До 90% принятого препарата выделяется в неизмененном виде с калом, около 10% – с мочой. Метаболизируется лишь 10% розувастатина, его главный метаболит – N-десметилрозувастатин – примерно в 2 раза менее активен, чем основное вещество. Одной из главных особенностей розувастатина следует считать его высокую гиполипидемическую эффективность уже в начальной суточной дозе (10 мг/сут), которая возрастает с повышением дозы до максимальной. Установлено, что в дозе 10 мг/сут розувастатин снижает уровень ХС ЛПНП на 47-52% от исходного, а при назначении максимальной разрешенной дозы (40 мг/сут) – на 63% [2]. Для изучения клинических эффектов приема разных доз розувастатина была проведена крупномасштабная исследовательская программа GALAXY. В нее вошли 17 крупных испытаний с участием нескольких десятков тысяч пациентов (исследования STELLAR, MERCURY-1, MERCURY-2, COMETS, PULSAR, POLARIS,

ORION, ASTEROID и METEOR, CORONA и AURORA). В указанных исследованиях всесторонне изучались влияние розувастатина на течение атеросклероза, возможности первичной и вторичной профилактики ССЗ и их осложнений. В рандомизированное плацебо-контролируемое исследование JUPITER (розувастатин) были включены 17 800 пациентов с близким к норме уровнем ХС ЛПНП, однако входящих в группу риска развития ССЗ в связи с возрастом и повышенным уровнем СРБ. Показано, что розувастатин на 44% снижает риск развития ССЗ у всех групп пациентов в сравнении с плацебо. Выявлено сокращение риска по всем компонентам первичной конечной точки, которая включала сердечный приступ, инсульт, смерть и артериальную реваскуляризацию. В исследовании JUPITER не зарегистрировано увеличения частоты геморрагических инсультов на фоне приема розувастатина, а риск ишемических инсультов достоверно снизился. Так, если под действием статинов удается снизить уровень ЛПНП до величины менее 1,8, а СРБ – менее 2 мг/л, такие больные выживают существенно лучше, чем те, у кого целевые уровни не достигнуты. При этом настоящее утверждение справедливо и для больных с ИБС, в том числе при остром коронарном синдроме (исследование PROVE-IT), и для первичной профилактики (исследование JUPITER). У относительно здоровых людей с повышенным уровнем СРБ назначение активного статина приводит не только к снижению риска ИМ или инсульта, но и к уменьшению частоты тромбоэмболических осложнений и смертности от онкологических заболеваний. Результаты исследования CORONA (Controlled Rosuvastatin Multinational Trial in Heart Failure) показали, что применение розувастатина в противоположность плацебо приводило к уменьшению числа госпитализаций в связи с осложнениями ССЗ, а также к эффективному снижению концентрации ХС ЛПНП и высокочувствительного СРБ в крови. Изучение эффективности и дозозависимых эффектов статинов позволяет ранжировать препараты этого класса. Так, при использовании одних и тех же доз эффективность снижения ХС ЛПНП при применении розувастатина выше в 1,5–2 раза таковой при приеме аторвастатина, в 4 раза – при приеме симвастатина, в 8 раз – при приеме правастатина и ловастатина. Безусловно, при выборе препаратов важно учитывать их переносимость и безопасность. Имеющиеся данные свидетельствуют о хорошей переносимости всех зарегистрированных статинов (в том числе розувастатина) в рекомендованных терапевтических дозах. Случаев фатального рабдомиолиза при лечении розувастатином не отмечено [4, 6]. По современным данным, на 1 млн назначений всех статинов приходится 0,15 летального случая, обусловленного рабдомиолизом. Миотоксическое действие статинов зависит от концентрации препарата в крови и связано с состояниями, повышающими ее. Ряд ЛС существенно увеличивает риск осложнений. Это фибраты (особенно гемфиброзил), никотиновая кислота, циклоспорин, противогрибковые препараты (азолы), антибиотики макролиды, верапамил, амиодарон. Поэтому важное значение имеет изучение возможностей развития клинически значимого их взаимодействия. Известно, что розувастатин не влияет на плазменную концентрацию циклоспорина, в то же время циклоспорин усиливает эффект розувастатина (замедляет его выведение, увеличивает AUC в 7 раз, Cmax – в 11 раз). Гемфиброзил также усиливает действие розувастатина (увеличивает его Cmax и AUC в 2 раза). Антациды, содержащие Al3+ и Mg2+, приводят к снижению плазменной концентрации розувастатина примерно на 50%, поэтому их следует применять через 2 ч после применения розувастатина.

Не ожидается клинически значимого взаимодействия розувастатина с дигоксином или фенофибратом.

Гемфиброзил, другие фибраты и липидснижающие дозы никотиновой кислоты (большие дозы или эквивалентные 1 г/сут) увеличивают риск возникновения миопатии при одновременном использовании с другими ингибиторами ГМГ-КоА-редуктазы, возможно, в связи с тем, что они сами могут вызывать миопатию при использовании монотерапии. Результаты исследований in vivo и in vitro показали, что розувастатин не является ни ингибитором, ни индуктором ферментов цитохрома Р-450. Кроме того, розувастатин является непрофильным субстратом для этих ферментов. Не было отмечено клинически значимого взаимодействия между розувастатином и флуконазолом (ингибитором CYP2C9 и CYP3A4) и кетоконазолом (ингибитором CYP2A6 и CYP3A4). Таким образом, не ожидается взаимодействия, связанного с метаболизмом посредством системы цитохрома Р-450. Одновременное применение с ЛС, снижающими концентрацию эндогенных стероидных гормонов (в том числе циметидином, кетоконазолом, спиронолактоном), увеличивает риск снижения эндогенных стероидных гормонов. Что касается протеинурии и гематурии, то они наблюдались лишь у небольшого числа пациентов и были транзиторными. При длительном применении розувастатина (в течение 3,8 года) более чем у 10 тыс. пациентов функция почек не ухудшалась, а в ряде случаев имела тенденцию к улучшению [1, 7]. Необходимо также отметить, что при назначении розувастатина у большинства пациентов

нет необходимости в титровании дозы, что способствует повышению приверженности лечению. Повышение уровня печеночных ферментов – наиболее частый побочный эффект статинов – наблюдается в 0,5-2% случаев и зависит от дозы препарата. Других признаков гепатотоксичности на фоне лечения статинами не зарегистрировано. У больных гепатитом С и В с повышенным уровнем трансаминаз назначение статинов не ухудшает течение заболевания. Лечение гиперлипидемии у больных с жировым гепатозом может даже уменьшить уровень трансаминаз в крови. Частота побочных эффектов розувастатина сравнима с таковой у других статинов. Сообщается, что наиболее частыми побочными эффектами (частота 5%), согласно данным контролируемых исследований, были: фарингит (12,2%), боль (6,7%), головная боль (6,6%), гриппоподобный синдром (5,3%), и миалгия (5,1%). Все случаи миопатии развивались у пациентов, получавших розувастатин в дозе 80 мг/сут, а повышение уровня креатинфосфокиназы регрессировало после отмены препарата. Безопасность и переносимость розувастатина оценивали по данным лечения 16 876 пациентов, которые в рамках мультинациональной программы получали препарат в дозе 5-40 мг/сут. Побочные эффекты встречались у 52,1% пациентов на фоне приема розувастатина и у 51,8% – на фоне плацебо. Во всех сравнительных контролируемых исследованиях профиль безопасности розувастатина в дозе 5-40 мг был аналогичным таковому у других статинов (аторвастатин – 10-80 мг, симвастатин – 10-80 мг, правастатин – 10-40 мг) [13].

В условиях экономической доступности длительное применение статинов представляется рентабельным методом первичной и вторичной профилактики ССЗ, если учесть частоту госпитализаций в связи с ними, стоимость дорогостоящих процедур, экономические потери от снижения трудоспособности и ее утраты [2]. В настоящее время активно рекомендуется назначать статины в максимальных дозах, однако при этом лечение становится настолько дорогим, что даже в развитых странах такой подход не используют повсеместно. Основой для анализа послужили результаты сравнительного исследования STELLAR (Statin Therapies for Elevated Lipid Levels compared Across doses to Rosuvastatin), в которое были включены 2268 пациентов с первичной гиперхолестеринемией и уровнем ХС ЛПНП в пределах 160-250 мг/дл [11]. Целевые уровни ХС ЛПНП соответствовали рекомендациям экспертов Национальной образовательной программы по холестерину (NCEP ATP III) [10]. После 6-недельной терапии розувастатином в дозе 10-80 мг уровень ХС ЛПНП достоверно снизился ($p \leq 0{,}001$), при этом розувастатин по эффективности превосходил на 26% правастатин (10-40 мг), на 18% – симвастатин (10-80 мг), на 8,2% – аторвастатин (10-80 мг). Установлено также, что препарат способен достоверно повышать уровень ХС ЛПВП плазмы и по этому эффекту превосходит аторвастатин [5]. Применение розувастатина привело не только к увеличению клинической эффективности, но и к снижению стоимости лечения, т.е. препарат был доминирующей альтернативой. Стоимость поддерживающей дозы у розувастатина была минимальной (см. таблицу). В клиническом исследовании ПОРА у пациентов, страдающих ИБС/СД (n=531), в качестве причины отказа от приема статинов в 32% случаев отмечена высокая стоимость, а в 33% – боязнь побочных эффектов. С учетом положительного фармакоэкономического профиля в настоящее время широко обсуждаются вопросы использования в клинической практике воспроизведенных препаратов – ЛС, поступивших в обращение по истечении срока действия патентных прав на оригинальные ЛС [6, 14, 12]. Считается, что генерики, повторяющие оригинальные или брендовые ЛС, существенно (в связи с отсутствием затрат на научные исследования, экономией на производстве, маркетинговых технологиях) дешевле и доступнее для здравоохранения [2, 5]. При этом активно дискутируется вопрос о точности воспроизведения генериком фармакологических и терапевтических свойств, а также профиля безопасности референтного оригинального ЛС. Исследование биоэквивалентности (БЭ) в настоящее время – ключевой момент, определяющий возможность регистрации воспроизведенного ЛС в США, Канаде, Японии, Европейском сообществе [8, 10]. Во всем мире регистрация генериков в основном проводится на основании данных о БЭ и является необходимым условием сопоставимости оригинального и воспроизведенного ЛС по эффективности и безопасности [9, 12]. Известно, что оценка биоэквивалентности или фармакокинетической эквивалентности ЛС – основной вид медико-биологического контроля качества генерических препаратов [11]. Относительная биодоступность – относительное количество ЛС, которое достигает системного кровотока (степень всасывания), и скорость, с которой этот процесс происходит (скорость всасывания). Два лекарственных препарата являются биоэквивалентными, если они обеспечивают одинаковую биодоступность ЛС. В настоящее время зарегистрирован и широко применяется генерик розувастатина – Мертенил® («Гедеон Рихтер»). Мертенил® (розувастатин) – статин нового поколения. Это гиполипидемический препарат с хорошим профилем безопасности для лечения и профилак-

Таблица. **Годовая стоимость одной дозы статинов и ее клинический эффект**

Статин	Доза, мг	Годовая стоимость (в долларах США)	Средний процент снижения хс лпнп	Доля больных, достигших целевого уровня хс ЛПНП	Средняя стоимость 1% снижения ХС лпнп	Средняя стоимость достижения целевого уровня ХС ЛПНП на одного пациента (в долларах США)
Розувастатин	10	813,95	45,87	0,82	17,74	992,62
	20	813,95	52,34	0.89	15,55	914.55
	40	813.95	54,96	0,89	14,81	914,55
Аторвастатин	10	755,55	36,73	0,69	20,57	1,095,00
	20	1.095,00	42,57	0,75	25.72	1,460,00
	40	1,095.00	47.79	0.85	22,91	1,288,24
	80	1.095,00	51,05	0,82	21,45	1,335,37
Правастатин	10	945,35	20,13	0.31	46,96	3,049,52
	20	963,60	24,29	0.44	39,67	2,190,00
	40	1,412,55	29,68	0,55	47,59	2,568,27
Симвастатин	10	803,00	28,30	0.51	28,37	1,574,51
	20	1,397,95	34,98	0,63	39,96	2,218,97
	40	1,397,95	38,81	0,66	36.02	2,118,11
	80	1,397,95	45,78	0.82	30,54	1.704,82

тики атеросклероза. Проведено сравнительное изучение БЭ и фармакокинетики Мертенила и оригинального розувастатина. Исследование показало, что они эквивалентны по фармакокинетическим показателям и имеют одинаковую биодоступность.

Мертенил® эффективен при лечении взрослых пациентов с гиперхолестеринемией с или без симптомов гипертриглицеридемии вне зависимости от расовой принадлежности, пола, возраста, а также при лечении особой категории пациентов, больных СД или наследственной формой семейной гиперхолестеринемии. У 80% пациентов, получавших 10 мг розувастатина, достигнуты целевые значения ХС ЛПНП, установленные Европейским обществом по исследованию атеросклероза (менее 3 ммоль/л).

Препарат Мертенил® зарегистрирован в Российской Федерации для применения у пациентов с первичной гиперхолестеринемией (тип IIa) или смешанной гиперхолестеринемией (тип IIb) в качестве дополнения к диете, когда диета и другие немедикаментозные методы лечения недостаточны, а также у пациентов с семейной гомозиготной гиперхолестеринемией. Мертенил® – единственный в России розувастатин с полным спектром дозировок (5, 10, 20 и 40 мг), что облегчает оптимальный подбор терапии для разных категорий пациентов с атеросклерозом и нарушениями липидного обмена. Препарат рекомендован к применению в суточных дозах 5-40 мг. Стартовая доза – 5-10 мг/сут. Дозу 40 мг следует назначать только пациентам с тяжелой формой гиперхолестеринемии и высокой степенью риска развития ССЗ.

Доступная цена имеет большое значение для долгосрочного применения препарата широкими слоями населения. Назначение Мертенила в эквивалентной дозе позволит уменьшить затраты на курсовую фармакотерапию пациентов (до 40%).

Таким образом, препарат Мертенил® продемонстрировал высокую клиническую эффективность, широкий спектр показаний к применению, достоверно высокую безопасность, положительный фармакоэкономический профиль, что ставит его в первый ряд препаратов выбора в качестве базисного средства для профилактики и лечения атеросклеротического процесса и связанных с ним осложнений основных ССЗ. ■

Список литературы находится в редакции

Валсартан: новые возможности в терапии артериальной гипертонии

Джунусбекова Г.А., Тундыбаева М.К., Сармасаева А.М.,
Исаханова А.Б., Утеулин М.Т.
НИИ кардиологии и внутренних болезней МЗ РК, г. Алматы,
Областной кардиологический центр, г. Шымкент

Первостепенной задачей долгосрочного ведения больного с эссенциальной артериальной гипертонией (АГ), распространенность которой во всем мире, в том числе и в Казахстане, продолжает неуклонно расти, в настоящее время является снижение вероятности развития угрожающих жизни сердечно–сосудистых осложнений [1, 2]. Реализация данной стратегии предусматривает хорошо продуманную и организованную программу по выявлению и лечению АГ, причем медикаментозная терапия с правильно подобранным лекарственным препаратом или препаратами является основным инструментом для достижения этой цели, а именно максимального снижения суммарного кардиоваскулярного риска у больных АГ [2]. Именно такой подход, как показали результаты многочисленных контролируемых исследований, в максимальной степени позволяет добиться увеличения продолжительности активной жизни населения трудоспособного возраста.

Современные инструменты доказательной медицины продемонстрировали, что выбор лекарственного препарата предусматривает детальную стратификацию риска, исходя не только из величин артериального давления (АД), но и с учетом степени гипертонического поражения органов-мишеней, наличия клинических ассоциированных состояний, предыдущих индивидуальных реакций больного на препараты различных классов (фармакологический анамнез), а также социально-экономические факторы, включая стоимость лечения, при этом в рекомендациях по диагностике и лечению АГ специально оговаривается, что стоимость препарата не должна быть основным решающим фактором выбора [1, 2].

Основываясь на результатах многоцентровых рандомизированных исследований, можно полагать, что ни один из основных классов антигипертензивных препаратов не имеет существенного преимущества в плане снижения артериального давления (АД). Однако, в каждой конкретной клинической ситуации необходимо учитывать особенности действия различных антигипертензивных препаратов, обнаруженные при проведении рандомизированных исследований [3].

В настоящее время блокаторы рецепторов ангиотензина II (БРА) рассматриваются, как наиболее часто применяемые лекарственные препараты, которые отличаются широким спектром показаний к назначению, хорошим профилем безопасности и переносимости у пациентов любого возраста, пола, расы, при любом варианте гемодинамики, что делает данную группу приоритетным классом антигипертензивных препаратов [4].

Валсартан – современный блокатор рецепторов ангиотензина II, уже хорошо зарекомендовавший себя в качестве высокоэффективного антигипертензивного средства. На сегодняшний день по данному препарату проведено более 150 клинических исследований с изучением более 45 точек оценки эффективности [5].

На фармацевтическом рынке Казахстана появился валсартан компании Actavis (Исландия) – ВАЗАР® в дозах 40 мг, 80 мг и 160 мг и его фиксированная комбинация с гидрохлортиазидом - ВАЗАР-Н® (фиксированная комбинация валсартана в дозе 80 мг, 160 мг и тиазидного диуретика гидрохлортиазид в дозе 12,5 мг; валсартана в дозе 160 мг и тиазидного диуретика гидрохлортиазид в дозе 25 мг).

Целью настоящего исследования явилась оценка клинической эффективности и безопасности приема препаратов «ВАЗАР®» и «ВАЗАР-Н®» у больных АГ 1-3 степени, среднего и высокого риска.

Материал и методы

В одноцентровое, открытое, несравнительное исследование по изучению эффективности и безопасности препарата «ВАЗАР®» и «ВАЗАР-Н®» включены 30 больных с эссенциальной АГ 1-3 степени, среднего и высокого риска (по классификации ВНОК, 2010) [1]. Критериями включения в основную группу исследования явились: уровень клинического систолического АД (САД) свыше 140 мм рт. ст. и/или диастолического АД (ДАД) свыше 90 мм рт.ст., зарегистрированные при двух последовательных визитах к врачу; письменное добровольное согласие на участие в исследовании; отсутствие противопоказаний для назначения БРА и тиазидовых диуретиков.

Критерии исключения пациентов из исследования были: симптоматический характер АГ; окклюзирующие, гемодинамически значимые поражения экстра- и интракраниальных артерий; инфаркт миокарда и геморрагический инсульт в анамнезе; хроническая сердечная недостаточность III-IV функционального класса по классификации Нью-Йоркской Ассоциации сердца (NYHA); сахарный диабет; гемодинамически значимые нарушения сердечного ритма и проводимости; пороки сердца; известные нарушения функции печени и почек; заболевания периферических артерий; с повышенной чувствительностью к препарату.

Клиническая характеристика включенных в исследование больных АГ представлена в табл. 1.

Из 30, включенных в исследование больных, 11 чел. (36,6%) ранее не получали антигипертензивной терапии, 19 больных (63,3%) уже получали антигипертензивные медикаменты. Пациенты, получавшие терапию до момента включения в исследование, чаще всего получали эналаприл (15,7%), рамиприл (10,5%), лозартан (10,5%), индапамид (21%), периндоприл (26,3%) и фозиноприл (15,7%).

Таблица 1. **Клиническая характеристика включенных в исследование больных АГ**

Показатель	Больные АГ (n=30)
Мужчины (n, %)	15 (50%)
Возраст (годы)	55,7±1,6
Наследственная отягощенность	26 (86,6%)
Длит. АГ (годы)	9,5±0,72
Курение (n, %)	13 (43,3%)
САД (мм.рт.ст.)	152,5±2,5
ДАД (мм.рт.ст.)	95,4±2,2
1 степень АГ (абс. число, %)	9 (30%)
2 степень АГ (абс. число, %)	13 (43,3%)
3 степень АГ (абс. число, %)	8 (26,6%)
2 Риск АГ (абс. число, %)	14 (46,6%)
3 риск АГ (абс. число, %)	16 (53,3%)
ЧСС (уд в мин.)	76,4±1,3
ИМТ (кг/м^2)	29,8±0,72
ОТ/ОБ	0,96±0,03
Глюкоза крови натощак, ммоль/л	5,15±0,2
Общий холестерин крови, ммоль/л	5,58±0,11

После первичного обследования и вводного периода продолжительностью 7-10 дней, в течение которого терапия не проводилась, 30 больных АГ в качестве антигипертензивной терапии получали валсартан («ВАЗАР®») в течение 12 нед в дозе 40-160 мг/сут., причем пациентам с АД ≥160/100 мм рт.ст., имеющим высокий риск сердечно-сосудистых осложнений, комбинированная терапия (фиксированная комбинация валсартан и гидрохлортиазид, «ВАЗАР-Н®») была назначена на старте лечения.

Дозу валсартана титровали каждые 2-4 недели с учетом цифр артериального давления (АД) и индивидуальной переносимости препарата. При отсутствии в назначенные сроки адекватного ответа на терапию (сохранение АД>150/90 мм рт.ст. или снижение менее 20 мм рт.ст. для систолического АД и/или менее 10 мм рт.ст. для диастолического АД) доза препарата увеличивалась (в два приема). При необходимости еще через 2 недели для достижения целевого уровня АД переходили на комбинированную терапию (фиксированная комбинация валсартана и гидрохлортиазида, «ВАЗАР-Н®»).

Контролировали возможность развития побочных эффектов, под которыми подразумевалось появление новых или усугубление имевшихся объективных или субъективных симптомов во время активного лечения.

Оценку клинической эффективности препарата оценивали по следующим градациям: превосходная, очень хорошая, хорошая, удовлетворительная и неудовлетворительная.

Обследование, включавшее клиническую оценку эффективности и безопасности проводимой терапии, а также суточное мониторирование артериального давления (СМАД), ультразвуковую оценку структурно-функционального состояния сердца и сосудов, анализ показателей биохимического ана-

лиза крови и липидного спектра, производилось в исходном состоянии и через 12 недель терапии на фоне приема препаратов.

Врач-исследователь анализировал весь период наблюдения за больным и подводил итоги, оценивая следующие показатели: длительность терапии, эффективность, переносимость терапии, комплайенс пациента и достижение целевого АД, а также динамику показателей инструментально-лабораторных методов исследования.

СМАД проводилось с помощью аппарата «BPLab®» (Россия) с последующей компьютерной обработкой данных. Оценивался стандартный набор показателей циркадианного ритма АД. Интервалы между измерениями АД в период бодрствования составляли 15 минут, в период ночного сна – 30 минут. За период бодрствования произвольно был выбран интервал между 7 и 22 часами, за период ночного сна – между 22 и 7 часами.

Комплексное эхокардиографическое обследование проводилось на аппарате «Vivid-7» фирмы General Electric по методике Американской ассоциации эхокардиографии (ASE) [6]. Определяли толщину межжелудочковой перегородки (ТМЖП) и задней стенки ЛЖ (ТЗСЛЖ) в диастолу, конечный систолический и конечный диастолический размеры ЛЖ. Величина конечного диастолического, конечного систолического и ударного объемов сердца определяли по формуле L Teichholtz и соавт. [10]. Индекс массы миокарда левого желудочка (ИММЛЖ) определяли как отношение ее к площади поверхности тела. За нормальные принимались значения ИММЛЖ менее 125 г/м^2 для мужчин и менее 110 г/м^2 для женщин. Индекс относительной толщины стенки (2Н/Д) определялся по формуле: (ТМЖП+ТЗСЛЖ)/КДР ЛЖ. К повышенным относили значения 2Н/Д 0,45 и более. Диастолическая функция сердца оценивалась по допплер-эхокардиографическим индексам с применением допплер-эхокардиографической приставки аппарата «Vivid-7» фирмы General Electric. Допплер-эхокардиография проводилась в импульсном режиме. Активное расслабление оценивалось по продолжительности времени изоволюметрической релаксации (ВИВР), определяли максимальную скорость раннего диастолического наполнения (Е), скорость кровотока в систолу предсердий (А), их отношение (Е/А).

Ультразвуковое исследование мозговых сосудов проводили на аппарате «Vivid-7» с использованием линейных датчиков 2,5, 5 и 7,5 МГц с возможностью TRIPLEX-сканирования по методу, предложенному Division of Ultrasound Research (DVUR). Величина (толщина) комплекса интима-медиа (ТКИМ, мм) общей сонной артерии (ОСА) определялась в В-режиме на расстоянии одного сантиметра от бифуркации сонной артерии. Изображение синхронизировалось с диастолой. Курсор устанавливался на границе «просвет артерии-интима сосуда» и на границе «медиа-адвентиция». Проводилось по пять измерений левой и правой артерий, данные усреднялись. В качестве нормы, выбраны значения ТКИМ менее 0,9 мм; увеличение ТКИМ – ≥0,9 мм и <1,3 мм, а критерием бляшки обозначена ТКИМ ≥1,3 мм [7].

Эластические свойства сосудов оценивали методом определения скорости распространения пульсовой волны (СРПВ) с помощью сфигмографической приставки аппаратно-программного комплекса «Полиспектр-12» (ООО «Нейрософт», г. Иваново). Исследовали СРПВ по сосудам эластического типа (СРПВэ) и СРПВ по сосудам мышечного типа (СРПВм). Наряду с определением СРПВ вычисляли модуль Юнга (Е) артерий эластического и мышечного типа, а также соотношение СРПВэ/СРПВм. Следующие значения СРПВ артерий эластического типа приняты за превышающие возрастную норму: для лиц в возрасте моложе 21 года свыше 6,43 м/с, в возрасте 21-40 лет больше 7,51 м/с, у больных 41-60 лет выше 8,32 м/с и больше 9,28 м/с для лиц старше 60 лет [8].

Липопротеидограмма выполнялась с определением содержания общего холестерина (ОХС), холестерина липопротеидов низкой плотности (ЛПНП), холестерина липопротеидов высокой плотности (ЛПВП), триглицеридов (ТГ).

Статистический анализ проводили при помощи программы медико-биологической статистики «Statistika 6.0». Данные представлены в виде средних ± ошибка средней (M±m). Достоверными считали различия показателей при $p< 0,05$.

Результаты исследования

Все включенные в исследование пациенты АГ закончили его, при этом 14 лиц (46,6%) получали монотерапию валсартаном (ВАЗАР®, «Actavis», Исландия) в дозе 40-160 мг/сут. и 16 больным была назначена комбинированная терапия (ВАЗАР-Н®, фиксированная комбинация валсартана в дозе 80 мг, 160 мг и тиазидного диуретика гидрохлортиазид в дозе 12,5 мг и 25 мг, «Actavis», Исландия). Антигипертензивную эффективность лечения оценивали по уровню офисного АД и показателям СМАД, результаты которого представлены в табл. 2.

Через 12 недель терапии отмечено значимое снижение как офисных, так и среднесуточных абсолютных показателей САД и ДАД, показателей нагрузки давлением (индекса времени гипертензии), при этом динамика была достоверной как для индекса времени (ИВ) САД, так и для ИВ ДАД. Кроме того, гипотензивная терапия препаратами «ВАЗАР®» и «ВАЗАР-Н®» обеспечивала достоверное снижение вариабельности среднесуточного САД. Важно также отметить значимую положительную динамику показателей, характеризующих утреннее повышение АД (величины и скорости утреннего подъема).

Достоверных изменений степени ночного снижения АД не установлено, однако при анализе индивидуальной динамики двухфазного ритма АД выяснено, что изучаемая гипотензивная терапия нормали-

Таблица 2. **Динамика показателей офисного и суточного мониторирования АД у больных АГ на фоне антигипертензивной терапии**

Показатель	До лечения (n=30)	После лечения (n=30)	p
САДоф., мм рт.ст.	160,5±2,47	140,8±1,42	0,0001
ДАДоф., мм рт.ст.	102,4±1,7	89,5±1,5	0,0001
САДсут, мм рт.ст.	153,4±4,55	135,5±2,8	0,001
ДАДсут, мм рт.ст.	94,5±2,62	85,6±2,5	0,017
ЧССсут, уд/мин	74,6±1,82	74,2±2,2	0,859
ИВ САДсут, %	80,5 ±3,86	62,7±4,82	0,006
ИВ ДАДсут, %	62,2±4,36	42,8±3,84	0,001
ВАР САДсут	15,2±1,68	10,6±1,45	0,043
ВАР ДАДсут	12,15±0,52	10,8±0,64	0,107
СНС САД, %	7,26±1,88	5,48±1,28	0,535
СНС ДАД, %	11,57±1,68	8,74±1,82	0,257
ВУП САД	46,7±3,28	35,3±2,78	0,010
ВУП ДАД	32,8±2,4	27,5±1,82	0,099
СкУП САД	28,8±2,45	22,4±1,86	0,04
СкУП ДАД	22,6±1,82	17,8±1,54	0,04

зует суточный ритм АД (рис. 1). В результате лечения количество больных с нормальным суточным типом АД «dipper» достоверно увеличилось за счет пациентов с недостаточным снижением АД в ночное время и с устойчивым повышением АД в ночные часы («night-peaker» и «non-dipper»).

Помимо степени снижения АД важным показателем эффективности гипотензивной терапии является процент достижения целевого уровня АД, так в конце исследования, через 3 месяца после начала терапии у 26 больных (86,6%) был достигнут целевой уровень АД, что является высоким показателем эффективности используемых препаратов.

Далее была оценена способность терапии валсартаном оказывать органо-, а именно кардио- и вазопротективный эффекты у больных АГ с этой целью были проанализированы динамические изменения параметров морфофункционального состояния сердца и сосудов до и после 12-недельной терапии изучаемым препаратом.

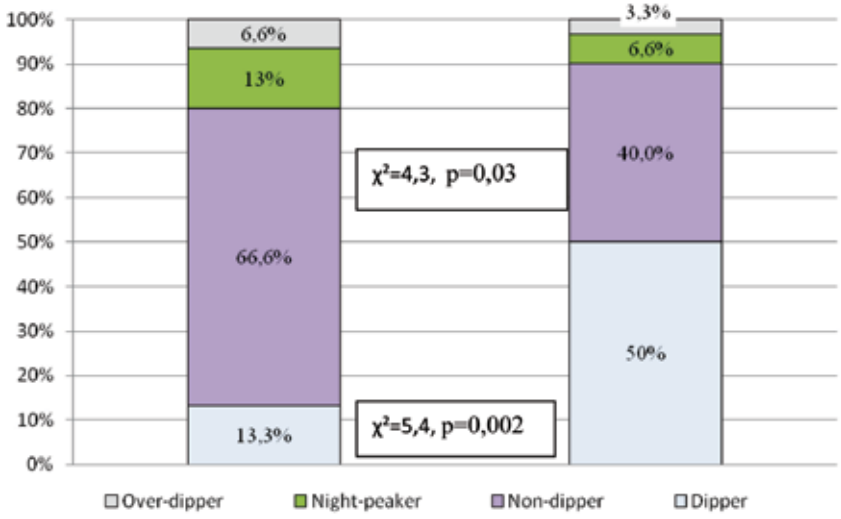


Рисунок 1. *Процентное соотношение пациентов с различными вариантами величины суточного индекса на фоне проводимой терапии*

Динамика показателей структурно-функционального состояния сердца на фоне гипотензивной терапии валсартаном представлены в табл. 3.

При анализе влияния изучаемой антигипертензивной терапии препаратами «ВАЗАР®» и «ВАЗАР-Н®» на эхокардиографические показатели структурно-функционального состояния сердца в конце 12-й недели лечения установлено достоверное снижение толщины стенок ЛЖ в целом по группе, что сопровождалось положительной динамикой ИММЛЖ и относительной толщины стенок миокарда.

Помимо этого установлено положительное действие проводимой гипотензивной терапии на допле-

Таблица 3. **Показатели структурно-функционального состояния сердца у больных АГ на фоне антигипертензивной терапии**

Показатель	До лечения (n=30)	После лечения (n=30)	p
ТМЖПд (см)	1,26±0,032	1,16±0,032	**0,031**
ТЗСЛЖд (см)	1,27±0,062	1,1±0,05	**0,037**
КДР (см)	5,15±0,6	4,8±0,48	0,785
КСР (см)	30,3±0,8	28,6±0,75	0,127
ФВ, %	68,2±1,4	67,6±1,84	0,8
ИММЛЖ (г/м^2)	125,2±3,2	116,5±2,75	**0,04**
2 Н/Д, у. е.	0,42±0,014	0,38±0,01	**0,027**
Е (см/с)	74,5±3,2	82,8±2,71	0,061
А (см/с)	72,6±2,4	65,4±2,6	**0,04**
Е/А	1,1±0,035	1,23±0,038	**0,015**

Таблица 4. **Динамика частотного распределения различных вариантов ремоделирования левого желудочка и диастолической дисфункции у больных АГ до и после лечения**

Вариант ремоделирования ЛЖ	До лечения (n=30)	После лечения (n=30)	p
НГ	33,3% (10)	56,6 % (17)	χ^2=2,42, p=0,19
КР	40% (12)	30 % (9)	χ^2=0,2, p=0,5
КГ	16,6% (5)	10% (3)	χ^2=0,1, p=0,7
ЭГ	10 % (3)	5,3 % (1)	χ^2=0,2, p=0,6
НДФ	16,6% (5)	43,3 % (13)	χ^2=3,8, p=0,04
Тип НР	60 % (18)	50% (15)	χ^2=0,2, p=0,6
Тип ПН	16,6% (5)	3,3 % (1)	χ^2=1,6, p=0,2
Тип Р	6,6 % (2)	3,3 % (1)	χ^2=0,01 ,p=1

Примечание: *НГ – нормальная геометрия, КР – концентрическое ремоделирование, КГ – концентрическая гипертрофия, ЭГ – эксцентрическая гипертрофия, НДФ – нормальная диастолическая функция, НР – нарушенная релаксация, ПН – псевдонормальный вариант диастолической дисфункции, Р – рестрикционный тип диастолической дисфункции.*

ровский спектр трансмитрального диастолического кровотока, о чем свидетельствует достоверное повышение величины отношения пиковых скоростей раннего и позднего наполнения (Е/А), а также достоверное снижение вклада систолы предсердий в диастолическое наполнение левого желудочка.

Для более детальной оценки кардиопротекторного действия проводимой терапии далее мы провели оценку динамики частотного распределения вариантов патологического ремоделирования и нарушенной диастолической функции у больных АГ в опытной группе до и после лечения, результаты представлены в табл. 4.

Согласно полученным данным 3-месячная терапия препаратами «ВАЗАР®» и «ВАЗАР-Н®» достоверно обеспечивала положительную динамику частотного распределения вариантов структурно-функционального состояния левого желудочка. Так к концу периода наблюдения установлен значимый рост числа больных в группе с сохранной диастолической функцией, что объяснялось снижением частоты встречаемости вариантов с нарушенной релаксацией и псевдонормальным вариантом диастолической дисфункции. Однако статистически значимой динамики частотного распределения пациентов с различными вариантами патологического ремоделирования левого желудочка до и после проведенного лечения установлено не было, что можно объяснить недостаточным сроком наблюдения (3 месяца) и требует дельнейшего изучения динамики изучаемых параметров.

Далее было оценено действие изучаемого валсартана на струк-

Таблица 5. **Показатели структурно-функционального состояния сосудов у больных АГ на фоне антигипертензивной терапии**

Показатель		До лечения	После лечения	p
ТКИМ, мм	правая	1,2 ±0,04	1,1±0,03	0,05
	левая	1,2±0,06	0,95±0,04	0,04
СПВэ, м/с		8,78±0,36	7,56±0,42	0,031
СПВм, м/с		8,6±0,76	8,4±0,77	0,8
СПВм/ СПВэ		1,12±0,06	1,16±0,06	0,63
Еэ, тыс.дин		10,5±0,75	7,5±0,55	0,002
Ем, тыс. дин		15,6±1,23	14,8±0,82	0,58

Таблица 6. **Динамика основных биохимических показателей на фоне проводимого медикаментозного лечения**

Показатель	До лечения (n=30)	После лечения (n=30)	p
Креатинин, ммоль/л	96,2±2,3	93,8±2,05	0,439
Билирубин, ммоль/л	11,5±0,5	11±0,45	0,465
Глюкоза, ммоль/л	5,15±0,2	5,2±0,18	0,845
Калий, ммоль/л	4,42±0,07	4,5±0,05	0,3
Натрий, моль/л	140,3±3,78	137,2±5,72	0,4
Общий холестерин, ммоль/л	5,58±0,11	5,3±0,17	0,172
ХС ЛПВП, моль/л	1,0±0,02	1,04±0,03	0,272
ХС ЛПНП, моль/л	3,17±0,16	3,08±0,14	0,674
ТГ, моль/л	1,65±0,18	1,45±0,25	0,5

турно-функциональное состояние сосудистой стенки у больных АГ, с этой целью определяли динамику показателей ТКИМ общей сонной артерии и упруго-эластических свойств артерий, оцененные методом измерения скорости распространения пульсовой волны, результаты которого представлены в табл. 5.

В ходе лечения выявлено, что названный валсартан достоверно эффективно снижает ТКИМ сонных артерий, как справа, так и слева. Кроме того, в конце периода наблюдения отмечено значимое снижение СПВ и модуля Юнга артерий эластического типа, при этом на фоне терапии показатели сосудов мышечного типа достоверно не изменялись.

В табл. 6 представлена динамика основных биохимических показателей и липидного спектра на фоне проводимого медикаментозного лечения. За период наблюдения не выявлено достоверных изменений параметров биохимического анализа крови и липидограммы. Следует подчеркнуть отсутствие случаев гипо- и гиперкалиемии в группе.

При опросе больных об изменении самочувствия на фоне лечения, большинство высказали мнение об улучшении состояния на фоне терапии препаратами «ВАЗАР®» и «ВАЗАР-Н®» – 27 (90%), остальные пациенты оценили свое состояние как «без изменений» – 3 (10%).

При оценке клинической эффективности терапии 21 пациент (70%) расценили эффект от проводимой терапии как превосходный, 6 больных (20%) как очень хороший и 3 (10%) как хороший. Оценка «удовлетворительно» и «неудовлетворительно» отсутствовала.

В целом следует отметить, что больные хорошо переносили постоянный прием препаратов в течение всего периода наблюдения. В нашем исследовании побочные эффекты отмечались крайне редко, и ни в одном случае не потребовали отмены препаратов, так за весь период наблюдения отмечено 2 нежелательные реакции у 3 пациентов (10%) из общего числа курируемых больных. Наблюдались следующие побочные явления: головная боль и головокружение (1 пациент, 3,3%), диспепсия (2 пациента, 6,6%), что свидетельствует об отличной переносимости приема препаратов «ВАЗАР®» и «ВАЗАР-Н®».

Обсуждение

Как известно, АГ относится к заболеваниям с высокой распространенностью и непрерывно прогрессирующим течением. При

длительном поддержании АД в диапазоне повышенных значений неуклонно увеличивается степень вовлеченности органов-мишеней в процесс патологического ремоделирования, а следовательно и степени нарушения функционирования сердечно-сосудистой системы, конечным итогом которого является развитие кардиоваскулярных катастроф (инфаркт, инсульт, внезапная смерть) [9]. И на сегодняшний день, исключительно только адекватная антигипертензивная терапия позволяет преодолевать данную цепь взаимосвязанных патологических событий и достоверно снижать риск развития коронарных и цереброваскулярных осложнений у больных АГ. В этой связи с целью правильного выбора лекарственного препарата рассматривается не только его антигипертензивная активность, но и органопротективный потенциал, а также способность обеспечивать **максимально возможное снижения риска развития кардиоваскулярных осложнений** [5].

На сегодняшний день блокаторы рецепторов к ангиотензину II, отвечая всем вышеуказанным требованиям, возглавляют список основных антигипертензивных лекарственных препаратов, рекомендованных экспертами Европейского и Российского медицинского общества артериальной гипертонии (РМОАГ), Всероссийского научного общества кардиологов (ВНОК) [1]. Причем валсартан рассматривается как один из лидеров данной группы препаратов как по эффективности, так и безопасности. Эффективность валсартана объясняется его фармакологическими особенностями, являясь высокоселективным блокатором рецепторов ангиотензина II первого типа (АТ1), сродство которого к АТ1 рецепторам в 20 тыс. раз больше, чем к АТ2 рецепторам (для лозартана это соотношение составляет всего 1000:1). Валсартан является активным веществом, а не пролекарством, как большинство сартанов, и поэтому эффективность данного препарата не зависит от функционального состояния печени. Эффективность валсартана не изменяется при длительном (до двух лет) лечении, он лишен неблагоприятных метаболических эффектов. Отмена препарата не вызывает резкого повышения АД. Частота побочных эффектов при лечении не превышает таковую при приеме плацебо. Приверженность к терапии этим препаратом высока, случаи отказа от терапии валсартаном редки [10, 11].

В ходе настоящего исследования была продемонстрирована высокая антигипертензивная активность изучаемых препаратов, причем «ВАЗАР®» назначался в суточной дозе от 40 до 160 мг/сут, а при уровне АД ≥ 160/100 мм рт.ст., пациентам с высоким риском сердечно-сосудистых осложнений сразу была назначена фиксированная комбинация 80 мг или 160 мг валсартана и 12,5 мг или 25 мг гидрохлортиазида, такой подход к гипотензивной терапии обеспечил достижение целевых уровней АД у 86,6% пациентов. При этом по данным СМАД отмечалось значительное и равномерное снижение АД на протяжении всех суток с предотвращением избыточного утреннего подъема АД, и достоверной нормализацией типа суточной кривой. Доказательства высокой антигипертензивной активности валсартана у больных с разной степенью АГ были продемонстрированы и в таких крупных рандомизированных исследованиях, как VAST (Valsarta/HCTZ versus Amlodipine in Stage II hypertensive with additional cardiovascular risk factors), AADVANCE (The African American Diovan (Valsartan) Amlodipine (Norvasc) Clinical Efficacy Trial), VALOR (Valsartan/HCTZ Combination Therapy in Patients With Moderate to Severe Systolic Hypertension), включая пациентов с изолированной систолической артериальной гипертонией – Val-Syst (The Efficacy and Safety of Valsartan Versus Amlodipine in Elderly Patients With Isolated Systolic Hypertension) [12, 13, 14, 15]. В ходе вышеуказанных исследований была доказана высокая антигипертензивная эффективность валсартана, сравнимая с препаратами других групп – ингибиторов АПФ, блокаторов кальциевых каналов дигидропиридинового ряда.

Как уже указывалось выше, в лечении АГ существенное значение имеет не только достигнутый уровень АД, но и влияние препарата на состояние органов-мишеней так по результатам настоящего исследования прием валсартана сопровождался существенным улучшением структурно-функционального состояния сердца, наблюдалось достоверное снижение индекса массы миокарда ЛЖ и улучшение диастолического наполнения в среднем по группе наблюдения. При анализе частоты больных с диастолической дисфункцией в конце 3-месячного периода приема валсартана было отмечено достоверное увеличение числа пациентов с сохранной диастолической функцией левого желудочка в сравнении с данными в начале терапии. Однако статистически значимой разницы при оценке частотного распределения вариантов патологического ремоделирования ЛЖ до и после лечения достигнуто не было, что вероятно объясняется малым сроком наблюдения (3 месяца), поскольку индивидуальная динамика морфофункциональных параметров сердца на фоне терапии требует более длительного приема препарата и периода наблюдения. Схожие результаты, доказывающие достаточный эффект кардиопротекции на фоне приема валсартаном, были достигнуты и в других исследованиях [16,17].

Между тем, при сравнении средних значение ТКИМ общей сонной артерии, а также скорости распространения пульсовой по сосудам эластического типа до и после лечения, отмечено достоверное снижение изучаемых

С заботой о сердце

Вазар
Валсартан

Вазар Н
Валсартан/ Гидрохлортиазид

ВАЗАР

Торговое название: Вазар
Международное непатентованное название: Валсартан
Лекарственная форма: Таблетки, покрытые пленочной оболочкой 40 мг, 80 мг, 160 мг
Показания к применению:
- лечение клинически стабильных пациентов с симптоматической сердечной недостаточностью или бессимптомной левожелудочковой систолической дисфункцией после недавнего (12 часов - 10 дней) инфаркта миокарда
- лечение симптоматической сердечной недостаточности, когда не могут быть использованы ингибиторы ангиотензинконвертирующего фермента (АКФ), или в качестве дополнительной терапии к ингибиторам АКФ, когда не могут быть использованы бета-блокаторы
- лечение эссенциальной гипертензии
Способ применения и дозы: Вазар принимается независимо от приема пищи с достаточным количеством воды. Лечение после перенесенного инфаркта миокарда может быть начато уже через 12 часов после инфаркта миокарда. После начальной дозы 20 мг 2 раза в день, дозу валсартана необходимо увеличивать до 40 мг, 80 мг и 160 мг 2 раза в день на протяжении последующих нескольких недель. Для получения начальной дозы таблетка 40 мг делится пополам. Максимальная суточная доза - 160 мг два раза в день. При сердечной недостаточности: рекомендуемая начальная доза Вазара составляет 40 мг два раза в сутки ежедневно. Дозу Вазара следует увеличить методом "титрования" до 80 мг или 160 мг 2 раза в сутки, т.е. до максимальной, хорошо переносимой дозы. Максимальная разовая доза Вазара составляет 160 мг, максимальная суточная доза - 320 мг в 2 приема. При эссенциальной гипертензии: рекомендуемая начальная доза Вазара составляет 80 мг один раз в сутки. Тем больным, у которых не удается достичь адекватного снижения АД, суточная доза Вазара может быть увеличена до 160 мг или 320 мг. Вазар также можно применять с другими антигипертензивными средствами или диуретиками. Максимальная разовая доза Вазара составляет 160 мг, максимальная суточная доза - 320 мг в 2 приема.
Побочные действия: Общая частота нежелательных явлений сопоставима с таковой для плацебо. Частота возникновения побочных реакций оценивается таким образом: "очень часто" - ≥ 1/10, "часто" – от ≥ 1/100 до < 1/10, "иногда" – от ≥ 1/1000 до < 1/100, "редко" – от ≥ 1/10000 до < 1/1000, "очень редко" - < 1/10000. Часто: вирусные инфекции, нейтропения, головокружение, ортостатическая гипотензия. Редко: инфекции верхних дыхательных путей, фарингиты, синуситы, снижение уровня гемоглобина и гематокрита и др.
Противопоказания: повышенная чувствительность к валсартану или любому из компонентов препарата, выраженные нарушения функции печени, билиарный цирроз печени, холестаз, первичный гиперальдостеронизм, беременность и период лактации, детский и подростковый возраст до 18 лет.
Лекарственные взаимодействия: Поскольку Вазар не подвергается существенному метаболизму, для него маловероятны клинически значимые взаимодействия с другими лекарственными препаратами на уровне метаболизма, которые являются следствием индукции или ингибирования системы цитохрома Р450. Несмотря на то, что валсартан в значительной степени связывается с белками плазмы крови, не было выявлено какого-либо взаимодействия на данном уровне с целым рядом молекул, имеющих такое же высокое связывание с белками плазмы, например, диклофенаком, фуросемидом и варфарином. В случае комбинации препарата с гидрохлоротиазидом достигается достоверное дополнительное снижение артериального давления.
Особые указания: **ПРИМЕЧАНИЕ относительно всех показаний:** пациентам с нарушением функции почек или пациентам с печеночной недостаточностью нежелчного происхождения и без холестаза коррекция дозы препарата не требуется. **Пациенты с дефицитом в организме натрия и/или объема циркулирующей крови (ОЦК).** У больных с выраженным дефицитом в организме натрия и/или ОЦК, например, получающих высокие дозы диуретиков, в редких случаях в начале лечения Вазаром может возникать симптоматическая гипотензия. Перед началом лечения Вазаром следует провести коррекцию содержания в организме натрия и/или объема циркулирующей крови, например, путем уменьшения дозы диуретика. Безопасность и эффективность применения Вазара у детей и подростков (младше 18 лет) не установлены. При назначении Вазара, также как и других антигипертензивных средств, рекомендуется соблюдать осторожность при вождении автомобиля и управлении потенциально опасными механизмами.
Условия отпуска из аптек: По рецепту
Производитель: Актавис Лтд, Мальта

Перед назначением и применением ознакомьтесь с текстом инструкции по медицинскому применению.

РК-ЛС-5 -№ 017598 от 16 февраля 2011 г., РК-ЛС-5 -№ 017599 от 16 февраля 2011 г., РК-ЛС-5 -№ 017600 от 16 февраля 2011 г.

ВАЗАР Н

Торговое название: Вазар Н
Международное непатентованное название: Нет
Лекарственная форма: Таблетки, покрытые пленочной оболочкой 80/12.5 мг, 160/12.5 мг, 160/25 мг
Показания к применению:
- эссенциальная гипертензия, в том числе, для лечения тех больных эссенциальной гипертензией, у которых не удается достичь адекватного контроля артериального давления при монотерапии валсартаном или гидро-хлортиазидом
Способ применения и дозы: Рекомендуемая доза Вазара Н - по 1 таблетке один раз в сутки ежедневно, независимо от приема пищи. При необходимости доза может быть увеличена до 160 мг валсартана и 25 мг гидрохлортиазида. Максимальный антигипертензивный эффект наблюдается в первые 2-4 недели лечения. Однако, у некоторых пациентов, терапия может потребовать 4-8 недель. Это должно быть принято во внимание во время титрования дозы.
Побочные действия: При оценке частоты возникновения побочных реакций использовались такие градации: "очень часто" - 1/10, "часто" - от 1/100 до < 1/10, "иногда" - от 1/1000 до < 1/100, "редко" - от 1/10000 до < 1/1000, "очень редко" - < 1/10000. Очень часто: головная боль, Часто: головокружение, чувство усталости, синусит, ринит, фарингит, инфекции верхних отделов дыхательных и др. Редко: фотосенсибилизация, нарушения функции желудочно-кишечного тракта, запор, неприятные ощущения в животе, внутрипеченочный холестаз, желтуха и др.
Противопоказания: повышенная чувствительность к одному из компонентов Вазара Н, беременность и период лактации, тяжелые нарушения функции печени, билиарный цирроз и холестаз, анурия, тяжелые нарушения функции почек (клиренс креатинина < 30 мл/мин), гипокалиемия, гипонатриемия, гиперкальциемия, гиперурикемия, рефрактерные к адекватной терапии, первичный гиперальдостеронизм, подагра, детский и подростковый возраст до 18 лет.
Лекарственные взаимодействия: Возможно усиление антигипертензивного эффекта при совместном применении с другими антигипертензивными препаратами. Одновременное применение солей калия, калийсберегающих диуретиков, калийсодержащих заменителей пищевой соли или любых других лекарственных препаратов, которые могут вызвать повышение концентрации калия в крови (например, гепарина), требует соблюдения мер предосторожности и, в частности, частого определения концентрации калия в крови.
Особые указания: Изменения баланса электролитов сыворотки: следует соблюдать осторожность при одновременном применении Вазара Н с солями калия, калийсберегающими диуретиками, калийсодержащими заменителями пищевой соли, а также с лекарственными препаратами, которые могут вызвать повышение концентрации калия в крови (например, гепарином). При назначении Вазара Н, также как и других антигипертензивных средств, рекомендуется соблюдать осторожность при вождении автомобиля и управлении потенциально опасными механизмами. Сахарный диабет: может потребоваться коррекция дозы инсулина или перорального сахароснижающего препарата. При тяжелых формах заболевания применение Вазара Н не рекомендуется.
Условия отпуска из аптек: По рецепту
Производитель: Актавис Лтд, Мальта

Перед назначением и применением ознакомьтесь с текстом инструкции по медицинскому применению.

РК-ЛС-5 -№017680 от 31 марта 2011 г., РК-ЛС-5 -№017681 от 31 марта 2011 г., РК-ЛС-5 -№017682 от 31 марта 2011 г.

actavis
think smart medicine

Разрешение на рекламу № 3430 от 18.06.2012 г. до 16.06.2016 г.

За более подробной информацией обращайтесь в Представительство «Актавис Интернешнл Лтд.» в Алматы, Казахстан:
г. Алматы, 050008, ул. Муканова 241, офис 1А (уг.ул. Шевченко)
Тел./факс: +7 (727) 313 74 30, 313 74 31.

показателей на фоне проводимой терапии. Аналогичные данные, также в конце 3-месячной терапии были получены в исследованиях Shargorodsky M. и Klingbeil A.U. [18, 19]. Без сомнения терапия валсартаном обеспечивает положительное влияние на структуру и эластичность сосудистой стенки у больных АГ, препятствуя дальнейшим процессам ремоделирования, сопровождающихся ростом жесткости и снижением податливости сосудистой стенки.

Таким образом, можно заключить, что прием препаратов «ВАЗАР®» и «ВАЗАР-Н®» у больных АГ, помимо выраженного антигипертензивного эффекта, оказывает значимый органопротективный эффект, сопровождающейся снижением индекса массы миокарда, улучшением диастолической функции ЛЖ и податливости сосудистой стенки, что естественно объясняется торможением активности ренин-ангиотензин-альдостероновой системы на уровне рецепторов ангиотензина II, основного индуктора патологического ремоделирования органов-мишеней. Столь значимый протективный эффект валсартана на органы-мишени, должен сопровождаться обеспечением снижения риска развития коронарных и цереброваскулярных событий, что и было подтверждено в крупном исследовании VALUE [20].

Следует отметить, что исследование VALUE на сегодняшний день является самым масштабным проектом в гипертензиологии, где был применен блокатор рецепторов ангиотензина II. Целью исследования было изучение влияния длительной терапии валсартаном на кардиальную заболеваемость и смертность больных с АГ и высоким риском сердечно-сосудистых осложнений. Анализ результатов показал, что валсартан достоверно снижал частоту развития первичной конечной точки, включавшей кардиальную заболеваемость и смертность, и вторичных конечных точек, а именно риск развития нефатального инфаркта миокарда. При этом проведенный анализ показал, что риск развития всех конечных точек, включая инфаркт миокарда, не различался у больных, получавших разное лечение (валсартан и амлодипин). Исключение составили случаи ухудшения течения сердечной недостаточности, которые достоверно реже наблюдались при терапии валсартаном (p=0,04), что в определенной степени подтверждает гипотезу о значимых кардиопротективных свойствах препарата.

Таким образом, существуют серьезные доказательства способности валсартана обеспечивать **максимально возможное снижение риска сердечно-сосудистых осложнений, как фатальных, так и не фатальных.**

В заключение следует подчеркнуть метаболическую нейтральность валсартана. По результатам настоящего исследования 3-месячный прием препарата не оказывал существенного влияния на показатели биохимического профиля и данных липидограммы. А в некоторых исследованиях было показано даже позитивное влияние препарата на липидный и углеводный обмен, снижение уровня триглицеридов и липопротеидов низкой плотности и увеличение чувствительности периферических тканей к глюкозе. Наиболее интересные результаты VALUE касаются снижения риска появления новых случаев сахарного диабета в группе, получавшей валсартан. Значение этой находки усиливается тем фактом, что валсартан является метаболически нейтральным препаратом. Снижение относительного риска развития сахарного диабета при приеме валсартана достигло 23% (p<0,0001).

Таким образом, суммируя вышеизложенные результаты исследования, посвященного оценке клинической эффективности и безопасности приема препаратов «ВАЗАР®» и «ВАЗАР-Н®» у больных АГ I-III степени, среднего и высокого риска, следует отметить, что препараты продемонстрировали не только высокую антигипертензивную эффективность со стойким 24-часовым действием при однократном приеме, отсутствием эффекта «ускользания» гипотензивного эффекта на протяжении 12 недель лечения, но и отличную переносимость, метаболическую нейтральность и, что крайне важно, высокий органопротективный эффект.

Выводы

Валсартан компании Actavis (Исландия) – «ВАЗАР®» и его фиксированная комбинация с гидрохлортиазидом – «ВАЗАР-Н®» являются эффективными антигипертензивными препаратами, назначение которых больным АГ 1-3 степени, среднего и высокого риска обеспечивают достижение целевых уровней АД у 86,6% пациентов, а также оказывают модулирующее действие на суточный профиль артериального давления с отчетливым уменьшением нагрузки избыточным давлением, предотвращением избыточного утреннего подъема АД и достоверной нормализацией типа суточной кривой.

«ВАЗАР®» и «ВАЗАР-Н®» у больных АГ 1-3 степени, среднего и высокого риска через 12 недель терапии оказывают кардио- и вазопротективный эффекты, обеспечивая достоверную нормализацию диастолических показателей, снижение индекса массы миокарда и относительной толщины стенок левого желудочка, а также нормализуют упруго-эластические свойства артерий.

Клиническая эффективность и безопасность препаратов «ВАЗАР®» и «ВАЗАР-Н®» позволяет рассматривать их как препараты первого выбора в лечении больных АГ 1-3 степени, среднего и высокого риска в рутинной клинической практике. ■

Список литературы находится в редакции

Диагностика субклинического атеросклероза как элемент современной стратегии стратификации сердечно–сосудистого риска

Катамадзе Н.О., Берштейн Л.Л., **Гришкин Ю.Н.**
Санкт-Петербургская медицинская академия последипломного образования Росздрава, г. Санкт-Петербург

Несмотря на достижения современной кардиологии, атеросклероз и связанные с ним заболевания, в первую очередь, ишемическая болезнь сердца (ИБС), сохраняют за собой ведущее место среди причин заболеваемости, потери трудоспособности, инвалидности и смертности населения в экономически развитых странах [1]. На протяжении многих лет атеросклероз развивается бессимптомно. Нередко первыми клиническими проявлениями атеросклероза являются острые сердечно–сосудистые события (ССС) с фатальным исходом, а развитие стабильных форм атеросклеротических заболеваний указывает на далеко зашедшую стадию патологического процесса [2, 3].

В связи с этим, все большее значение придается профилактике атеросклероза – своевременному выявлению лиц с высоким риском, нуждающихся в интенсивной модификации образа жизни и, по мере необходимости, в медикаментозной терапии. С этой целью разработано множество различных моделей оценки суммарного риска сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ). Тем не менее, их использование не всегда дает возможность оценить спектр многообразия факторов риска (ФР) для индивидуального прогноза, и развитие заболевания нередко наблюдается у лиц с его низкой расчетной вероятностью. С целью увеличения точности расчета сердечно-сосудистого риска (ССР) у индивидуального пациента предложен ряд мер, в т.ч. использование результатов прямой визуализации преклинических атеросклеротических изменений в артериях. Одним из методов, позволяющих это сделать, является ультразвуковое исследование (УЗИ) сонных артерий (СА) с оценкой толщины комплекса интима-медиа (ТКИМ) и атеросклеротических бляшек (АБ). В обзоре обсуждаются вопросы оценки ССР у бессимптомных лиц и значение визуализации СА в современном алгоритме первичной профилактики ССЗ.

Атеросклероз и факторы риска сердечно–сосудистых заболеваний

Как известно, атеросклероз – хроническое заболевание, характеризующееся возникновением в стенках артерий очагов липидной инфильтрации, разрастанием соединительной ткани с образованием фиброзных бляшек, суживающих просвет сосуда и нарушающих основную физиологическую функцию пораженных артерий – обеспечение адекватного кровообращения.

В течение длительного времени атеросклеротическое сужение просвета сосуда клинически себя не проявляет. Наличие или отсутствие симптомов определяется характером и степенью атеросклеротического поражения артерий, а также выраженностью ряда компенсаторных механизмов. Во всяком случае, отсутствие явных клинических проявлений атеросклероза той или иной локализации далеко не всегда указывает на малую степень (ст.) атеросклеротического поражения артерий. Период клинических проявлений

атеросклероза, наступающий в результате критического сужения артерии, несостоятельности компенсаторных механизмов или формирования «осложненной» АБ, характеризуется возникновением ишемических расстройств в зонах преимущественного сосудистого поражения, развитием инфарктов, очагового и диффузного фиброза органов и нарушением их функции.

В настоящее время описано >200 ФР, действие которых влияет на развитие и прогрессирование атеросклероза. Все ФР подразделяют на немодифицируемые: возраст, пол, отягощенная наследственность и др., и модифицируемые: артериальная гипертензия (АГ), нарушения липидного и углеводного обменов, курение, ожирение (Ож), гиподинамия, нерациональное питание и т.д. Прогрессирование атеросклероза и развитие сердечно-сосудистых осложнений (ССО), как правило, связаны с сочетанным влиянием >2 ФР. Для комплексной оценки вклада каждого из них в формирование ССЗ в широкую клиническую практику была внедрена концепция суммарного риска развития ССО. В настоящее время оценка суммарного риска становится ведущей как в разработке профилактических программ, так и для определения тактики и интенсивности клинического вмешательства у конкретного пациента.

Расчет ССР на основании оценки ФР

Для расчета ССР предложен ряд специальных шкал. Наиболее часто используются американская Фремингамская шкала риска (ФШР) и европейская шкала SCORE (**S**ystematic **Co**ronary **R**isk **E**valuation). Национальной образовательной программой по снижению уровня холестерина США – **N**ational **C**holesterol **E**ducation **P**rogram – **A**dult **T**reatment **P**anel III (NCEP- ATPIII), предлагается производить оценку 10-летнего риска развития ИМ или смерти от ИБС на основе ФШР, учитывая такие факторы как пол, возраст, систолическое артериальное давление (САД), уровень общего холестерина (ОХС), липопротеинов высокой плотности (ЛВП) и курение [4]. Шкала позволяет определить 3 ст. риска у лиц, не имеющих симптомов ИБС – низкий (<10%), промежуточный (10-20%) и высокий (>20%). В 2003 г. на 34-й конференции по визуализации атеросклероза Американского колледжа кардиологов в Бетесде было принято решение раздвинуть границы промежуточного риска: сейчас средним считается риск 6-20%.

Предсказательная способность ФШР очень вариабельна. Во-первых, это связано с многообразием региональных, этнических и других особенностей формирования заболеваний в разных странах. Во-вторых, при использовании ФШР не учитывается множество известных ФР, которые могут иметь решающее значение для развития заболевания у индивидуального пациента. Многие исследования показали, что наблюдаемый фактический риск существенно выше, чем прогнозируемый с помощью ФШР. Согласно данным NHANES (**N**ational **H**ealth **a**nd **N**utrition **E**xamination **S**urvey, США, 1988-1994 гг., 1999-2002 гг.), среди 23157 лиц без ИБС в возрасте 20-79 лет 85% были отнесены к группе (гр.) низкого риска (<10% по ФШР), и всего 2% – к гр. высокого риска (>20% по ФШР) [5]. Однако, согласно статистическим данным [3], в данной популяции ССЗ явились причиной смерти в 1/3 случаев.

Проблема недостаточной прогностической ценности ФШР особенно актуальна при обследовании женщин и молодых пациентов. Было показано, что у 222 мужчин в возрасте <55 лет и женщин в возрасте <65 лет, у которых инфаркт миокарда (ИМ) развился без предшествующей клиники ИБС, риск развития ИБС по ФШР расценивался как низкий (<10%) в 70% случаев [6]. Стратификация риска по ФШР, даже с привлечением дополнительных факторов, в т.ч. холестерина липопротеинов низкой плотности (ХС ЛНП), не давала оснований для назначения гиполипидемической терапии по критериям NCEP-ATP III у 75% этих пациентов.

Еще одним недостатком ФШР является то, что с ее помощью определяется вероятность развития только нефатального ИМ и смерти от ИБС, тогда как риск смерти от других ССЗ вообще не учитывается. В связи с этим, в дополнение к существующей шкале была разработана ФШР для совокупности основных заболеваний и состояний, связанных с атеросклерозом, включая стенокардию, нарушения мозгового кровообращения (НМК), заболевания периферических артерий (ЗПА) и сердечную недостаточность (СН). Были разработаны шкалы и для оценки риска развития каждого из этих заболеваний по отдельности. Помимо расчета 10-летнего риска, были также созданы шкалы оценки риска развития ССЗ в течение последующих 30 лет жизни. Однако, по мнению ряда экспертов, и эти шкалы оценки риска нуждаются в дальнейшей оптимизации.

В 2003 г. группой экспертов европейского общества кардиологов была представлена шкала SCORE, разработанная на основе данных 12 эпидемиологических исследований с общим числом пациентов >200 тыс. Система представлена двумя таблицами для расчета риска в странах с низкой и высокой сердечно-сосудистой смертностью. На основе шкалы SCORE оценивается вероятность смерти от любого ССЗ в ближайшие 10 лет жизни пациента. Высоким считается риск >5% [7].

Однако, европейская шкала SCORE описывает суммарный риск на основе весьма ограниченного набора показателей (пол, возраст, курение, уровни ОХС и САД), что не позволяет оценить весь спектр многообразия ФР, значимых для индивидуального прогноза и затрудняет формирование эффективных профилактических программ, основанных на ее применении.

Сложность оценки риска, особенно прогнозирования внезапных сердечно-сосудистых катастроф, в определенной степени обусловлена и особенностями патофизиологии острых коронарных событий. В большинстве случаев они развиваются в местах гемодинамически незначимых изменений коронарных артерий (КА). При этом начальные атеросклеротические изменения не только существенно не ограничивают коронарный резерв, но могут сопровождаться увеличением диаметра КА за счет ее адаптивного ремоделирования (феномен Glagov) [8]. В связи с этим у таких пациентов при физической нагрузке (ФН) поддерживается адекватный коронарный кровоток. В результате и стресс-тесты, позволяющие выявить физиологические эффекты гемодинамически значимых стенозов, не позволяют идентифицировать большое число лиц даже с фактическим высоким риском.

Таким образом, проблема недостаточной предсказательной способности традиционных методов оценки риска является весьма актуальной и попытки ее решения осуществляются по двум направлениям. Первое направление предполагает привнесение в существующие системы стратификации дополнительных биохимических маркеров, данных анамнеза, которые позволили бы существенно повысить их предсказательную способность. Второе направление заключается в выявлении с помощью методов прямой визуализации анатомически значимых, но преклинических атеросклеротических изменений и использовании их для расчета ССР. Данный подход, позволяющий оценивать не риск атеросклероза, а непосредственно диагностировать сам атеросклеротический процесс на доклиническом уровне, представляется наиболее перспективным.

Для диагностики субклинического атеросклероза разработан ряд методов. Для этой цели, например, используют оценку структурно-функционального состояния артерий по параметрам вазорегулирующего аспекта дисфункции эндотелия и ригидности артериальной стенки, однако современные стандарты не рекомендуют эти методики для клинического применения [9]. Для диагностики субклинического атеросклероза также используют измерение регионального АД в артериях нижних конечностей с определением лодыжечноплечевого индекса (ЛПИ), что дает возможность оценить степень выраженности атеросклероза периферических артерий. Однако наиболее широкое распространение в клинической и научной практике нашли компьютерная томография (КТ) (электронно-лучевая, мультиспиральная) с количественной оценкой степени кальциноза коронарных артерий (КА), выражаемой в единицах коронарного кальциевого индекса (ККИ), а также определение ТКИМ СА и выявление АБ СА с помощью УЗИ.

Оценка выраженности кальциноза КА в стратификации риска

Ранняя диагностика коронарного атеросклероза с помощью КТ основана на обнаружении и количественной оценке кальциноза КА (табл. 1) [10]. Из морфологических исследований известно, что кальцификация возникает преимущественно в местах атеросклеротического поражения сосуда и практически отсутствует в нормальных артериях. Большинство АБ содержит кальцинаты. Небольшие депозиты кальция встречаются уже на ранних стадиях атеросклеротического процесса начиная с липидных полос. Морфологические исследования выявили высокую корреляцию между коронарным кальцинозом и ст. атеросклеротического поражения артерий.

Стандартизованная количественная система измерения коронарного кальциноза была предложена Agatston A, et al. в 1990 г. [11]. Помимо ККИ по Agatston, существуют и другие способы количественной оценки коронарного кальциноза: объемный ККИ, абсолютная масса кальция.

В рамках многочисленных исследований была продемонстрирована высокая корреляция между коронарным кальцинозом и степенью атеросклеротического поражения артерий. На сегодняшний день ККИ признан независимым фактором, предсказывающим развитие ССС. Основные ограничения этого метода связаны с высокой стоимостью исследования, фактором ионизирующего излучения, невозможностью выявить некальцифицированные нестабильные «уязвимые» АБ [12].

Ультразвуковая визуализация СА

Определение ТКИМ экстракраниальных сегментов СА при УЗИ для выявления бессимптомных пациентов 45 лет с высоким ССР и для определения показаний к первичной профилактике ССО было впервые рекомендовано в 2000 г. на V конференции Американской Ассоциации Сердца (ААС) по вопросам профилактики ССЗ [13]. Большая значимость данной методики обусловлена простотой применения, неинвазивностью и безопасностью по сравнению с традиционными рентген-ангиографическими методами, относительно низкой стоимостью при достаточно высокой информативности, подтвержденной в научных исследованиях и в клинической практике.

Способ измерения ТКИМ впервые был описан в 1986 г., при визуализации стенки брюшного отдела аорты [14]. У здорового человека КИМ при УЗ сканировании представляет собой двухслойную структуру с прилежащим к просвету гиперэхогенным (интима) и подлежащим гипоэхогенным (медиа) слоем. Отдельное измерение слоев интимы и медии с помощью современных инструментальных технологий невозможно. При утолщении КИМ в его УЗ изображении исчезает дифференциация слоев, появляется гетерогенность, шероховатость поверхности. Ис-

Таблица 1. **Количественная оценка и прогностическая значимость кальциноза КА**

ККИ	Тяжесть атеросклеротического поражения	Вероятность поражения КА	Ежегодный риск ССС
0-10	Нет АСБ, или незначительное атеросклеротическое поражение	Маловероятно, <1 %	0,11 %
11-100	Умеренное атеросклеротическое поражение	Вероятнее всего необструктивное поражение	2,1 %
101-400		Вероятно необструктивное, но возможно и обструктивное поражение	4,1 %
>400	Выраженное атеросклеротическое поражение	Большая вероятность гемодинамически значимых стенозов	4,8 %

следование ТКИМ проводится в двухмерном режиме с помощью линейного датчика (7,5-10 MHz) в продольной проекции по задней (дальней) стенке сосуда. Рекомендованная глубина сканирования – 4 см. ТКИМ определяется как расстояние между характерной эхо-зоной, образованной поверхностями просвет-интимы и медиа-адвентиции. Измерение по передней стенке нецелесообразно в виду «искажения» УЗ сигнала при двойном прохождении УЗ луча из сред с более высокой акустической плотностью в среды с более низкой [15]. Однако правильное УЗ изображение ТКИМ подразумевает визуализировать «двойную линию» как задней, так и передней стенки сосуда. Положение пациента при исследовании СА горизонтальное с приподнятой грудной клеткой (при помощи подушки), с головой, запрокинутой и повернутой в сторону, противоположную от исследователя.

Механизм утолщения КИМ при атеросклерозе

В процессе развития атеросклероза утолщение КИМ происходит вследствие:

- миграции из кровотока в интиму артерий большого числа компонентов: ЛНП, моноциты, лимфоциты, цитокины, факторы роста и др.;
- миграции гладкомышечных клеток (ГМК) из медии в интиму;
- клеточной пролиферации, осуществляемой под воздействием цитокинов и факторов роста;
- образования пенистых клеток, являющихся субстратом АБ [16].

В результате перестройки клеточных элементов и экстрацеллюлярного матрикса снижается эластичность артерий, развивается их жесткость, ригидность.

Соотношение толщина стенки/просвет сосуда увеличивается, происходит сужение просвета, со временем ведущее к развитию гемодинамически значимых препятствий кровотоку.

Корреляция ФР атеросклероза и ТКИМ

ФР ССЗ: гиперхолестеринемия (ГХС), артериальная гипертензия (АГ) и т.д., сахарный диабет (СД) и другие клинические состояния способствуют быстрому прогрессированию атеросклероза. В исследовании ARIC (The **A**therosclerosis **R**isk **i**n **C**ommunities) наибольшую корреляцию со значениями ТКИМ продемонстрировали сывороточный уровень ОХС и ХС ЛНП, несколько меньшую – АГ и курение [17]. У женщин до наступления менопаузы ТКИМ меньше, чем у мужчин; после прекращения защитного действия эстрогенов на сосудистую стенку этот показатель для обоих полов постепенно сравнивается [18].

Факторы, затрудняющие интерпретацию ТКИМ как маркера субклинического атеросклероза

Возраст

В многочисленных исследованиях показано увеличение ТКИМ с возрастом. У здоровых лиц ежегодный прирост средней величины ТКИМ составляет 0,010 мм для мужчин и женщин в общей СА (ОСА), 0,015 мм для женщин и 0,018 мм для мужчин в бифуркации (БИФ), 0,010 мм для женщин и 0,014 мм для мужчин во внутренней СА (ВСА) [19].

Определенное увеличение ТКИМ с возрастом, таким образом, является нормальным процессом и наблюдается и в отсутствие атеросклероза. В связи с этим диапазоны нормы ТКИМ для разных возрастных гр. различны.

Артериальная гипертензия

При АГ наблюдается увеличение ТКИМ ОСА под влиянием нагрузки высоким давлением, не связанное с атеросклерозом [20]. В то же время, АГ является важнейшим ФР атеросклероза, и при АГ наблюдается атеросклеротическое поражение более дистальных отделов системы ВСА, где ТКИМ также возрастает [21]. В связи с этим ТКИМ при АГ, особенно в дистальном отделе СА, считается надежным маркером атеросклероза.

Состояния, сопровождающиеся хроническим воспалением

В последние годы получены доказательства того, что медиаторы

Таблица 2. **Процентильное распределение величин ТКИМ в зависимости от пола и возраста (по результатам исследования ARIC)**

Локализация	Пол	Женщины			Мужчины		
	Возраст	45 лет	55 лет	65 лет	45 лет	55 лет	65 лет
	Процентили	ТКИМ, мм					
ОСА л	25	0,47	0,54	0,61	0,52	0,59	0,65
	50	0,54	0,62	0,71	0,60	0,68	0,77
	75	0,61	0,71	0,81	0,70	0,80	0,93
БИФ л	25	0,52	0,61	0,68	0,57	0,67	0,76
	50	0,61	0,73	0,85	0,68	0,83	0,96
	75	0,73	0,88	1,09	0,82	1,06	1,23
ВСА л	25	0,42	0,47	0,51	0,46	0,53	0,58
	50	0,50	0,58	0,64	0,56	0,66	0,74
	75	0,60	0,73	0,84	0,67	0,85	1,00
ОСА пр	25	0,47	0,55	0,60	0,50	0,57	0,65
	50	0,53	0,62	0,69	0,57	0,66	0,76
	75	0,61	0,71	0,81	0,66	0,77	0,90
БИФ пр	25	0,53	0,62	0,72	0,58	0,68	0,80
	50	0,63	0,75	0,89	0,69	0,84	1,05
	75	0,75	0,91	1,16	0,85	1,07	1,43
ВСА пр	25	0,45	0,50	0,55	0,46	0,57	0,60
	50	0,54	0,63	0,70	0,57	0,72	0,80
	75	0,64	0,80	0,92	0,70	0,96	1,13

воспаления и тромбогенные факторы, уровень которых повышен при ревматических заболеваниях, СД, хронических обструктивных заболеваниях легких (ХОБЛ) и пр., являются маркерами повышенного ССР и самостоятельно способствуют прогрессированию атеросклероза [22]. С другой стороны, при воспалительных заболеваниях может наблюдаться поражение стенки артерий, и как следствие, изменение ТКИМ, не связанное с атеросклерозом. Оно способно быстро регрессировать на фоне противовоспалительной терапии.

Сахарный диабет

Специфические изменения в мышечном слое СА при СД известны как склероз Менкеберга. Такие структурные изменения медии указывают на наличие диабетической макроангиопатии на фоне длительно существующего заболевания, что ассоциируется с неблагоприятным сердечно-сосудистым прогнозом, даже если ТКИМ увеличена незначительно [23]. Тем не менее, хорошо известен факт быстрого прогрессирования атеросклероза на фоне СД. В результате, ТКИМ при СД в среднем выше, чем у лиц без СД той же возрастной группы, а увеличение ТКИМ при СД позволяет идентифицировать лиц с высоким ССР [24].

Ревматические заболевания

Иммуновоспалительные механизмы, лежащие в основе патогенеза ревматических заболеваний, способствуют раннему развитию и быстрому прогрессированию атеросклероза. В то же время наличие воспалительного процесса, особенно характеризующегося высокой активностью, сопровождается обратимым увеличением ТКИМ, которое связано с текущим артериитом. Наличие артериита может искажать истинные значения ТКИМ, в связи с чем оценка степени развития атеросклероза с помощью данного показателя осложняется [25].

Роль измерения ТКИМ СА в стратификации ССР

В настоящее время клиническая целесообразность использования показателя ТКИМ СА и наличия в них АБ для оценки величины ССР показана во многих клинических исследованиях, продемонстрировавших статистически значимую корреляцию между показателями ТКИМ и риском развития ИМ, сердечно-сосудистой смерти и инсульта (МИ).

Наиболее полно эпидемиология и прогностическое значение атеросклеротического поражения СА были охарактеризованы в исследовании ARIC. Оценивалась вероятность развития ИМ и сердечно-сосудистой смерти у бессимптомных лиц в возрасте 45-64 лет в течение 4-7 лет, с учетом традиционных ФР: пол, возраст, АГ, нарушение липидного и углеводного обменов, СД, курение. В исследовании было показано повышение риска развития ИБС в 4,2 раза у мужчин и в 18,9 раза у женщин при увеличении ТКИМ (средняя величина в 6 сегментах билатерально) в диапазоне от 0,6 до 1 мм. Вероятность развития ИБС у женщин с ТКИМ >1 мм в 5 раз превосходила таковую у обследованных с величиной данного показателя <1 мм. При аналогичном сопоставлении у мужчин риск возрастал в 1,8 раза [17]. Наличие ТКИМ, соответствующей высшему квартилю, ассоциировалось с двукратным увеличением риска по сравнению с нижним квартилем. В исследовании Cardiovascular Health Study в ходе 6-летнего наблюдения было показано, что риск развития ИМ и МИ у лиц >65 лет возрастал с увеличением ТКИМ. Влияние ТКИМ оставалось значимым и после учета традиционных ФР [26]. Выявление субклинического атеросклероза повышало риск развития ИБС среди больных ОД с 2,5% до 5,5% [24].

В исследовании KIHD (**K**uopio **I**schemic **H**eart **D**isease Risk Factor study), риск развития ИМ среди мужской части финского населения возрастал на 11% при увеличении ТКИМ на 0,1 мм. При исходной ТКИМ >1 мм в дистальной части ОСА, наблюдалось двукратное увеличение риска развития ИМ в ближайшие 3 года [27].

Атеросклеротическое поражение СА является одной из основных детерминант *ишемического инсульта (ИИ)*. В 10,7-летнем наблюдении было показано увеличение риска развития ИИ в 3 раза среди лиц с увеличенной ТКИМ [28].

Был проведен мета-анализ 8 клинических исследований (n>37000). Было показано, что увеличение ТКИМ на 0,1 мм вызывает увеличение риска развития МИ на 13-18%, и ИМ на 10-15% [29].

Независимость предсказательной ценности ФШР и ТКИМ в отношении развития ССЗ может свидетельствовать о том, что каротидный статус конкретного пациента отражает влияние факторов, не используемых при определении риска по ФШР. Дополнение параметра ТКИМ к системе оценки ССР по шкале SCORE привело к увеличению ее предсказательной способности с 72% до 89% [30].

Значение визуализации АБ в СА в стратификации ССР

Еще одним важнейшим показателем субклинического атеросклероза, наряду с увеличением ТКИМ, является наличие неокклюзирующей АБ в СА. По данным Мангеймского соглашения 2004 г. критерием АБ в СА является локальное утолщение сосудистой стенки на >50% в сравнении с окружающими участками, или утолщение >1,5 мм с протрузией в просвет сосуда [31]. Выявление АБ является безусловным подтверждением наличия у данного пациента атеросклероза сосудов. Количественная оценка – определение процента стенозирования, планиметрические данные (площадь, длина, объем) и качественные показатели (структура АБ, плотность, состояние ее поверхности, наличие осложнений) улучшают оценку ст. выраженности патологии и предоставляют дополнительные возможности в стратификации ССР.

В исследовании ARIC при УЗИ 14056 участников АБ в СА была выявлена в 34% случаев, при этом в 6,4% визуализировались дополнительные УЗ сигналы – «акустические тени». Было четко продемонстрировано увеличение распространенности атеросклеротического поражения СА с возрастом. У 45-летних участников АБ с «акустической тенью» в экстракраниальных сегментах СА были выявлены в 2,5% случаев, тогда как у лиц >60 лет этот показатель достиг 12,4% [32]. Выявление АБ с акустической тенью увеличивало риск ССС на 83% [33].

Продемонстрирована корреляция суммарной площади АБ (СПБ) СА с риском развития ССО [34]. В зависимости от величины СПБ из 1686 обследованных пациентов ими были сформированы 4 гр.: 0,00-0,11 см^2 (n=422), 0,12-0,45 см^2 (n=424), 0,46-1,18 см^2 (n=421) и 1,19-6,73 см^2 (n=419). Пятилетний риск развития ИИ, ИМ и сосудистой смерти в данных группах составил 5,6%, 10,7%, 13,9% и 19,5% соответственно. При ежегодном исследовании 1085 участников в течение 5 лет, у 63,1% наблюдалось увеличение СПБ (>0,05 см^2 от исходного значения за весь период наблюдения), у 28,2% – уменьшение СПБ (>0,05 см^2), у 16,2% исходный показатель не менялся (<0,049 см^2). После учета исходных данных: ФР ССО, антигипертензивная (АГТ) и гиполипидемическая терапия, пятилетний риск ССО у этих пациентов составил 15,7%, 9,4%, и 7,6% соответственно. Таким образом, в исследовании была доказана прогностическая значимость суммарной площади и прогрессирования АБ экстракраниальных сегментов СА и целесообразность измерения СПБ для планирования и коррекции профилактических мероприятий.

Целью исследования NOMAS (The **No**rthern **Ma**nhattan **S**tudy) (n=2189) являлось выявление взаимосвязи между максимальной толщиной АБ в СА и риском развития ССС: ИМ, ИИ, сердечно-сосудистая смерть. 6,9-летнее наблюдение показало, что наличие АБ с максимальной толщиной >1,9 мм увеличивало риск сосудистых катастроф в 2,8 раза. У 44% исследуемых с исходным низким риском по ФШР, 10-летний риск сосудистых событий при наличии АБ составил 18,3% [35].

Клиническое и прогностическое значение АБ во многом за-

висит от ее структуры. Гипоэхогенные («мягкие»), осложненные (изъязвление, кровоизлияние) АБ чаще ассоциируются с симптомами острой цереброваскулярной недостаточности. Первое проспективное исследование, изучающее связь наличия асимптомной АБ и ее морфологии с риском развития транзиторной ишемической атаки (ТИА) и/или МИ было представлено в 1985 г. Риск развития цереброваскулярных событий был в 2 раза выше у лиц с гипоэхогенными АБ и более чем 75% стенозированием СА по сравнению с пациентами с такой же степенью стеноза, но с наличием гиперэхогенных АБ [36]. Более поздние исследования также подтвердили высокую корреляцию между наличием гипоэхогенных АБ и развитием ИИ независимо от ст. стеноза [37].

Корреляция между поражением СА и коронарного русла

Хотя атеросклеротический процесс имеет системный характер, поражение отдельных сосудистых областей отличается неравномерностью. В связи с этим, несмотря на то, что и ККИ, и ТКИМ, по отдельности, являются достоверными маркерами преклинического поражения сосудистой системы, корреляция между ними существует далеко не всегда. При исследовании 2009г корреляции между ТКИМ и ККИ у 118 лиц с низким ССР, у 89 из них был выявлен нулевой ККИ, однако у 34 % этих пациентов были обнаружены АБ СА, а у 13% – ТКИМ >75-го процентиля, что соответствовало высокому риску. Таким образом, кальцификация КА, по-видимому, является более продвинутой стадией заболевания сосудов, а определение ТКИМ – наиболее чувствительным методом выявления субклинического атеросклероза [38].

Результаты мета-анализа 34 исследований, выполненных в 1999-2005 гг. для определения взаимосвязи между ТКИМ СА и коронарным атеросклерозом, оказались следующими. В 29 из 33 исследований, в которых КА оценивали с помощью коронарной ангиографии (КАГ), взаимосвязи оказались неоднозначными – коэффициенты корреляции от 0,12 до 0,51. В одном из исследований, где коронарный атеросклероз оценивался с помощью более чувствительного метода – внутрисосудистого УЗИ (ВСУЗИ) – была выявлена более значимая корреляция между ТКИМ СА и выраженностью атеросклеротического поражения ствола левой КА: коэффициенты корреляции составили 0,39 и 0,41, соответственно.

При сравнении результатов КАГ, УЗ сканирования СА и ВСУЗИ КА выявили значимую взаимосвязь преимущественно между показателями последних двух исследований – коэффициенты корреляции от 0,49 до 0,55).

С учетом сказанного можно предполагать, что различия в результатах обследования СА и КА объясняются не только разной выраженностью поражения этих областей, но и различием в чувствительности используемых методов диагностики атеросклероза.

Нормальные величины ТКИМ в различных половозрастных группах

База величин ТКИМ, используемая для интерпретации данных УЗИ СА, основана на результатах крупных эпидемиологических исследований, где процентильное распределение показателей ТКИМ было представлено в виде номограмм в зависимости от пола, возраста и этнической принадлежности.

В исследовании ARIC было выполнено УЗ сканирование СА 13870 лицам в возрасте 45-64 лет [19]. ТКИМ измерялась в 6 сегментах СА (оценивались участки на расстоянии 10 мм в дистальной части ОСА, в БИФ и в проксимальной части ВСА билатерально). В каждом сегменте проводилось измерение ТКИМ по задней стенке сосуда на каждом миллиметре. Полученные усредненные показатели для представителей белой расы приведены в табл. 2.

По результатам исследования ARIC, средняя по всем сегментам ТКИМ колебалась от 0,5 до 1 мм для любого возраста. Значения >2 мм имели <5% участников исследования. ТКИМ была наибольшей в БИФ СА. Значения ТКИМ ВСА показали большую вариабельность с высокими пропорциями больших и маленьких значений. У мужчин величина ТКИМ была больше, чем у женщин.

В исследовании The Bogalusa Heart Study изучалось естественное течение атеросклероза у лиц молодого возраста (20-38 лет), проживающих в Северной Америке. Количество участников составило 519 человек (средний возраст 32 года, 61% женщин, 29% афроамериканцы). Выполняли УЗ сканирование ОСА, БИФ и ВСА с двух сторон по протоколу, описанному в исследовании ARIC. Процентильное распределение показателей ТКИМ представлено в табл. 3.

Как следует из таблиц 2 и 3, описанные на сегодняшний день диапазоны нормы по данным разных авторов существенно различаются. Такие различия можно объяснить большими промежутками времени между двумя исследованиями (~7 лет), разными популяциями, техническими возможностями оценки ТКИМ и разными методами статистической обработки данных. В более позднем исследовании The Bogalusa Heart Study (1995-1996 гг.) использовалась полуавтоматическая программа определения ТКИМ СА, которая, по сравнению с ручной трассировкой (The ARIC Study), исследуемые величины завышала.

Для оценки субклинического атеросклероза в соответствующих возрастных гр. могут быть использованы референсные базы. На их основе также можно определить сосудистый возраст

Таблица 3. **Процентильное распределение величин ТКИМ в зависимости от пола и возраста (по результатам исследования The Bogalusa Heart Study)**

Локализация	Пол	Мужчины				Женщины			
	Возраст	25 лет	30 лет	35 лет	40 лет	25 лет	30 лет	35 лет	40 лет
	Процентили	ТКИМ, мм							
ОСА	25	0,572	0,590	0,608	0,626	0,574	0,595	0,615	0,636
	50	0,615	0,646	0,677	0,708	0,614	0,645	0,676	0,707
	75	0,648	0,691	0,734	0,777	0,682	0,710	0,738	0,766
БИФ	25	0,638	0,692	0,746	0,800	0,645	0,714	0,783	0,852
	50	0,776	0,817	0,858	0,898	0,730	0,798	0,866	0,933
	75	0,854	0,912	0,970	1,028	0,850	0,903	0,957	1,010
ВСА	25	0,565	0,572	0,580	0,588	0,569	0,588	0,607	0,626
	50	0,718	0,684	0,649	0,615	0,651	0,657	0,664	0,671
	75	0,765	0,758	0,751	0,743	0,724	0,729	0,734	0,739

каждого человека – возраст, для которого полученная величина ТКИМ будет находиться в пределах пятидесятого процентиля, в зависимости от пола и этнической принадлежности [42]. Включение сосудистого возраста в традиционные ФР может значительно улучшить оценку ССР и обеспечить своевременное начало профилактических мероприятий.

Учитывая значительные расхождения цифр распространенности субклинического атеросклероза и диапазонов нормы в популяции, полученные разными авторами, совершенно очевидна необходимость проведения дальнейших исследований для оценки диапазонов норм ТКИМ в разных возрастных и этнических группах.

Стандарты использования УЗ сканирования СА в диагностике субклинического атеросклероза

В 2008 г. Американским обществом эхокардиографии (АОЭ) были предложены практические рекомендации по использованию УЗ сканирования СА с целью выявления субклинического атеросклероза и оценки риска ССЗ [43]. Согласно рекомендациям АОЭ, измерение ТКИМ и выявление АБ в СА наиболее целесообразны у лиц с промежуточной величиной ССР (6-20% по ФШР в отсутствие ИБС, ЗПА, аневризмы брюшного отдела аорты, цереброваскулярного заболевания (ЦВЗ) и СД). Проводить оценку ТКИМ и АБ в СА также предлагается при следующих состояниях:

- пациенты с ранним развитием ССЗ среди родственников первой линии (мужчины <55 лет и женщины < 65 лет);
- лица в возрасте < 60 лет хотя бы с одним, но существенным ФР;
- женщины < 60 лет, имеющие хотя бы 2 ФР ССЗ. Измерение ТКИМ показано в случаях, если не ясно, какова необходимая интенсивность терапии и требуется дополнительная информация о наличии субклинического атеросклероза или величине ССР. Проведение теста для определения величины риска нецелесообразно, если уже имеет место доказанный атеросклероз, или если результаты исследования на проводимую терапию не повлияют [43].

Основными недостатками УЗ сканирования СА с определением ТКИМ и наличия АБ являются:

- отсутствие единого стандартизированного протокола исследования и, что наиболее важно;
- отсутствие рандомизированных, контролируемых исследований, изучавших эффективность данного метода в модификации профилактической терапии и в улучшении прогнозирования ССЗ.

Основываясь на результатах крупных эпидемиологических исследований, рабочей группой Американского общества эхокардиографии (АОЭ) было предложено измерение ТКИМ по задней стенке дистальной части ОСА на расстоянии 10 мм с двух сторон [43]. Ограничение измерения ТКИМ одним сегментом обусловлено хорошей визуализацией артерии из-за большого диаметра, прямолинейного хода и относительно поверхностного расположения. В крупном, эпидемиологическом исследовании ARIC среди 13824 обследованных ТКИМ в ОСА удалось визуализировать в 91,4% случаев, в БИФ – в 77,3% в ВСА – в 48,6% [43]. По рекомендациям АОЭ определение ТКИМ в одном сегменте дополняется тщательным сканированием других экстракраниальных сегментов СА для выявления АБ. Полученные результаты

должны быть соотнесены с референсной базой, полученной в эпидемиологических исследованиях. Значения ТКИМ, > 75-ый процентиль для своей половозрастной группы, определяются как достоверно высокие и предсказывают увеличение риска развития ССЗ у пациента данного пола и возраста. Значения между 25 и 75-ым процентилями являются средними и не меняют оценку риска развития ССЗ в соответствии с ФШР. Значения 25-го процентиля соответствуют низкому риску развития ССЗ, однако позволяет ли их выявление снижать активность терапевтической тактики ведения пациента не указано [43].

В настоящее время новые стандартизованные протоколы исследования ТКИМ разрабатываются Обществом по визуализации и профилактики атеросклероза SAIP (Society of atherosclerosis imaging and prevention).

В 2006 г. американской медицинской организацией SHAPE (Screening for Heart Attack Prevention and Education) была предложена новая стратегия оценки ССР, не совпадающая с рекомендациями официальных кардиологических обществ – AHA (American Heart Association) и ACC (American College of Cardiology) [44]. Эта стратегия предполагает неинвазивный скрининг с целью выявления и лечения субклинического атеросклероза у всех асимптомных мужчин и женщин в возрасте 45-75 лет и 55-75 лет, соответственно, за исключением лиц с очень низким ССР (не имеющих ФР). В качестве методов раннего выявления атеросклеротических поражений артерий рекомендованы: КТ с количественной оценкой степени кальциноза КА, выражаемой в единицах ККИ и УЗИ СА с определением ТКИМ и выявлением АБ. Алгоритм SHAPE предполагает постановку диагноза субклинического атеросклероза КА по показателю ККИ, наличию АБ или увеличению ТКИМ СА. Результаты скрининговых тестов в комбинации с оценкой ФР дает возможность выявить лиц с высоким риском и начать соответствующую терапию. Цель стратегии заключается в замедлении прогрессирования патологического процесса до развития клинических проявлений, причем агрессивность терапии должна быть пропорциональна степени риска.

Тест на субклинический атеросклероз считается положительным при значениях ККИ>1, утолщении ТКИМ 50-го процентиля или наличии АБ. При значениях ККИ 100 и <75-го процентиля, величине ТКИМ <1 мм и <75-го процентиля, отсутствии АБ в СА риск расценивается как умеренный. В этом случае целевой уровень ХС ЛНП при проведении гиполипидемической терапии должен составлять <130 мг/дл. В случае если ККИ находится в диапазоне 100-399 и >75-го процентиля, ТКИМ >1 мм и >75-го процентиля, либо имеется АБ, перекрывающая <50% просвета СА, риск определяется как высокий – целевой уровень ХС ЛНП должен быть <100 мг/дл. При значении ККИ >400, или наличии АСБ, суживающей просвет сосуда 50%, риск расценивается как очень высокий, а целевой уровень ХС ЛНП на фоне гиполипидемической терапии у этих лиц должен составлять <70 мг/дл.

Официальное руководство AHA/ACC и Национального института сердца, легких и крови (National Heart, Lung and Blood Institute, NHLBI) не поддержало, однако, эту стратегию, считая, что предлагаемый алгоритм разработан без достаточной доказательной базы. Действительно, рекомендации по целевым уровням ХС ЛНП, учитывающие результаты визуализирующих исследований, являются эмпирическими и пока не обоснованы рандомизированными исследованиями. Трудность реализации данной стратегии на практике связана с недостаточной доступностью не только КТ для определения ККИ, но и методов УЗИ СА в скрининговом режиме.

Тем не менее, в рекомендациях 2010 г. фонда ACC и AHA по оценке ССР у бессимптомных лиц указывается на целесообразность измерения ТКИМ для стратификации ССР у бессимптомных пациентов с промежуточным риском [9]. Для получения высококачественных результатов, необходимо соблюдение принятых требований к аппаратуре, персоналу, методике проведения исследования и интерпретации результатов.

Заключение

Общепринятые системы оценки определения риска развития ССЗ, в т.ч. такие авторитетные как ФШР и шкала SCORE, обладают недостаточной прогностической точностью, особенно в отношении лиц с низким расчетным риском, которые в популяции преобладают. Оптимизировать стратегию первичной профилактики атеросклеротических заболеваний позволяет использование методов прямой визуализации преклинических атеросклеротических изменений, важное место среди которых занимает УЗИ СА с оценкой ТКИМ и АБ. К настоящему моменту накоплено большое количество данных, свидетельствующих о независимом значении информации, получаемой в ходе визуализации бассейна СА, в стратификации ССР. Данный подход наиболее применим для скрининга бессимптомных пациентов с промежуточным расчетным риском, а, по мнению ряда специалистов – и пациентов с низким риском. Рандомизированные исследования мероприятий по первичной профилактике, учитывающих результаты визуализации СА, должны уточнить место данной методики в алгоритме обследования бессимптомных пациентов, имеющих ФР ССЗ. ■

Список литературы находится в редакции

Впервые опубликована в журнале «Кардиоваскулярная терапия и профилактика», 2012; 11(2): 76-84

Возможности Милдроната в кардионеврологической практике

Мурашко Н.К.
Кафедра неврологии и рефлексотерапии
Национальная медицинская академия последипломного образования
им. П.Л. Шупика, г. Киев

В настоящее время заболеваемость жителей Украины характеризуется выраженной коморбидностью, в возникновении которой существенную роль отводят сочетанию факторов риска, таких как ожирение, курение, злоупотребление алкоголем, приобретенный дефицит гормонов, сахарный диабет. Подобная ситуация отражает выраженность коморбидности с учетом гендерспецифических и возрастных особенностей. Это, безусловно, создает определенные трудности в коррекции полиорганных нарушений, возникающих под влиянием указанных факторов, и определяет реальные трудности лечебной коррекции и выбора соответствующих препаратов.

С этой точки зрения заслуживают внимания цитопротекторы, у которых по определению нет излюбленных мишеней, они способны предотвратить последствия негативного влияния повреждающих агентов на жизнеспособность клеток и, влияя на локальные участки тканевого дыхания и метаболизма, существенно повышать толерантность тканей к повреждающим факторам (ишемия, гипоксия, стресс, алкогольное или токсическое повреждение). В условиях нормального кровоснабжения миокарда и головного мозга основным источником энергообеспечения является утилизация свободных жирных кислот (СЖК), значение которых впервые было установлено R.J. Bing (1953-1965) и подтверждено в последующих многочисленных исследованиях (J.C. Shippetal, 1961; L.H. Opie, 1968; J.R. Neely, H.E. Morgan, 1974). В сердце при ишемии и адренергических воздействиях нарушается карнитинзависимый метаболизм жирных кислот с накоплением СЖК и недоокисленных метаболитов – длинноцепочечных ацил-КоА и ацилкарнитина (А.И. Толейскис и соавт., 1986; Б.З. Симхович, 1988; F.E. Hulletal, 1975; A.L. Shugetal, 1978). Длинноцепочечный ацилкарнитин вызывает ингибирование Na+-K+-АТФазы, усиливает высвобождение Ca^{2+} из депо в цитоплазму, тормозит Na^{+}- Ca^{2+} -обмен (J.M. Woodetal, 1977; R.J. Adamsetal, 1979; J. McMillan-Woodetal, 1977). Данный факт характеризуется тем, что утилизация СЖК дает максимальный выход энергии на единицу субстрата и при полном окислении одной молекулы пальмитиновой кислоты образуется 134 молекулы АТФ, а стеариновой – 147, в то время как при аэробном окислении одной молекулы глюкозы – 32 молекулы АТФ, а при анаэробном гликолизе – только 2 (A.L. Shugetal, 1975). При использовании СЖК как субстрата эффективность энергообеспечения клеток на 30% больше, чем при использовании глюкозы, однако их утилизация сопряжена с более высоким потреблением кислорода, в связи с чем при ишемии предпочтительным субстратом окисления становится глюкоза.

Дефицит кислорода в кардиомиоцитах (КМЦ) способствует не только накоплению промежуточных продуктов обмена СЖК – ацилкарнитина, ацил-КоА, но и угнетению пируватдегидрогеназы, соответственно, устраняется возможность утилизации пирувата, в результате чего он практически полностью превращается в лактат, который накапливается в цитозоле вместе с H^{+}, приводит к снижению внутриклеточного pH и нарушению функции КМЦ. Помимо этого, промежуточные продукты обмена СЖК угнетают аденинуклеотидтранслоказу митохондрий и затрудняют перенос макроэргических фосфатов через их мембрану, содействуя снижению энергодефицита КМЦ и дальнейшей активации гликолиза. Выраженность этих процессов увеличивается по мере возрастания тяжести патологического процесса,

что способствует возникновению тяжелого ацидоза, который сочетается с развитием вначале функциональных нарушений, а затем и с гибелью клеток миокарда вследствие повреждения клеточных мембран (F.C. Messineoetal, 1982). К наиболее значимым механизмам повреждающего действия СЖК относят:

- ингибирование утилизации глюкозы;
- разобщение окисления и фосфорилирования в электронно-транспортной цепочке митохондрий;
- изменения свойств мембранных ферментов с уменьшением проницаемости мембран;
- угнетение функций митохондрий и скорости синтеза АТФ;
- повышение проницаемости мембран для ионов кальция и ассоциированное с ним усиление β-адренергического ответа пораженной ткани.

Формирующийся тканевый лактат-ацидоз вызывает разобщение окислительного фосфорилирования и перегрузку КМЦ ионами кальция, активирует фосфолипазу А2 с последующим инициированием процессов перекисного окисления липидов и повреждением мембранных структур (S.V. Pande, M.C. Blanchaer, 1971; A.L. Shugetal, 1975). Таким образом, при отсутствии ранней реперфузии вначале обратимые нарушения метаболизма неизбежно приобретают необратимый характер и приводят к гибели клеток.

В лечении пациентов с ишемической болезнью сердца (ИБС) традиционные подходы направлены на улучшение доставки кислорода к клеткам миокарда и снижение их потребности в нем. Блокаторы β-адренорецепторов, антагонисты кальция и нитраты оказывают антиангинальное действие посредством изменения гемодинамических параметров (силы и частоты сердечных сокращений, улучшения коронарного кровотока, уменьшения пред- и постнагрузки на сердце и т.д.). Эта группа препаратов хотя и может предупреждать приступы стенокардии, однако не способна полностью предотвратить возникновение эпизодов инфаркта миокарда и защитить КМЦ от ишемических изменений. Аортокоронарное шунтирование и коронарная ангиопластика также не решают эту проблему, поскольку в 2/3 случаев ИБС сохраняется и после операции. Решением этой проблемы стало предложенное в 2004 г. M. van Bilsen и соавт. определение термина «метаболическое ремоделирование миокарда» при хронической сердечной недостаточности у больных ИБС, которое включало:

- изменения энергетического метаболизма миокарда, связанные с клеточным энергодефицитом, нарушением функционирования митохондрий и переключением миокарда на утилизацию СЖК;
- изменения активности внутриклеточных ферментов, выполняющих регуляторные функции (NO-синтазы, протеинкиназы С, митогенактивируемых киназ и др.);
- изменения ионного гомеостаза КМЦ, особенно внутриклеточного депонирования и высвобождения ионов кальция;
- молекулярные изменения КМЦ с усилением их апоптоза;
- нарушения в системе ядерных транскрипционных факторов, регулирующих экспрессию различных внутриклеточных белков;
- изменения метаболической активности межклеточного вещества миокарда с усилением коллагенообразования фибробластами.

Отсюда вытекает целесообразность использования миокардиальной цитопротекции как нового подхода в лечении данной патологии с целью предохранения КМЦ от последствий ишемии.

Для осуществления корригирующих воздействий на карнитинзависимый метаболизм жирных кислот в условиях ишемических и адренергических повреждений Институтом органического синтеза АН Латвийской ССР был предложен препарат, ингибирующий бета-окисление жирных кислот по карнитинзависимому пути, – Милдронат. Детальное изучение механизма действия препарата в условиях ишемических и адренергических воздействий производилось специалистами института и наиболее полно отражено в докторской диссертации Б.З. Симховича (1988). Механизм действия Милдроната заключается в ингибировании фермента бутиробетаингидроксилазы, которая катализирует последнюю стадию биосинтеза карнитина из бутиробетаина в печени, почках и семенниках. Так, по данным Т.Н. Молодчиной и Ж.В. Шутенко (1989), курсовое введение Милдроната в дозе 400 мг/кг в течение 10 дней вызывает уменьшение содержания свободного карнитина в печени в 5,2 раза. Это, в свою очередь, приводит к уменьшению содержания в сердце крыс свободного карнитина, куда он транспортируется из мест синтеза, и длинноцепочечного ацилкарнитина (И.А. Приедена, Ж.В. Шутенко, 1989). Это исследование послужило основанием для широкого использования Милдроната с целью коррекции повреждений сердца в условиях ишемических и адренергических воздействий.

Ю.А. Сутулов и соавт. (1991) выявили кардиопротекторное действие Милдроната при экспериментальных стрессорных повреждениях миокарда. Также доказано увеличение электрической стабильности миокарда в условиях электрической стимуляции миокарда при предварительном применении Милдроната (В.А. Люсов и соавт., 1991). В экспериментах, проведенных Т.М. Ратуновой, В.Р. Бауман и И.Я. Калвиньш (1989), курсовое применение этого препарата перед экспериментальной окклюзией коронарной артерии у крыс на 35 и 37% предотвращало снижение уровня АТФ и АМФ и на 30% – снижение общего пула адениновых нуклеотидов, а курсовое введение Милдроната в дозе 100 и 200 мг/кг per os способствовало сохранению АТФ и КФ в условиях адренергических воздействий (Б.З. Симхович, 1988). При этом в сердце, по данным ЭКГ, отмечались лишь незначительные ишемические изменения и предотвращалась акку-

муляция длинноцепочечных ацилкарнитина и ацил-КоА.

Коррекция метаболизма в условиях применения Милдроната способствует защите сократительной функции миокарда при сочетании воздействия жирных кислот, ишемии и реперфузии. По данным Я.Л. Бриеде и соавт. (1989), во время постишемической рециркуляционной реперфузии пальмитиновой кислотой скорости сокращения и расслабления изолированных сердец в условиях применения Милдроната достигали исходных величин и статистически значимо превосходили аналогичные показатели у контрольных животных. В исследованиях Б.З. Симховича в сердцах крыс, у которых осуществлялась регуляция карнитинзависимого метаболизма с помощью Милдроната, не происходило повышения диастолического давления при перфузии СЖК в условиях ишемии и реперфузии. У контрольных животных развиваемое давление во все сроки реперфузии было ниже по сравнению с сердцами крыс, получавших препарат. И наконец, регуляция карнитинзависимого метаболизма приводила к значительно более благоприятной динамике скоростей сокращения и расслабления сердца в реперфузионном периоде.

Кардиопротекторное действие Милдроната было показано также в отношении изолированных предсердий кроликов, подвергнутых аноксии, что выражалось в более быстром восстановлении сократительной функции в период реоксигенации. Курсовое применение Милдроната в значительной мере предохраняло сердце от нарушения метаболизма кальция в условиях иммобилизационного стресса (Б.З. Симхович и соавт., 1988) и на 42% снижало вызываемое адреналином повышение в сыворотке активности КФК, а ЛДГ – на 85% (Б.З. Симхович, 1988). Результаты фармакологического исследования выявляют чрезвычайно низкую токсичность Милдроната как при однократном введении, так и при повторном применении в течение длительного времени (М.М. Веверис и соавт., 1991; И.О. Петерсоне и соавт., 1991).

Ишемическая болезнь сердца со стабильной стенокардией и Милдронат

Поскольку при кровопотере создаются условия для адренергических повреждений сердца, то следует ожидать нарушения карнитинзависимого пути окисления жирных кислот в сердце и эффективного использования Милдроната в условиях шока, что будет являться подтверждением значимости данного патогенетического механизма в повреждении сердца и перспективности направленной фармакокоррекции данного нарушения в условиях кровопотери и шока.

Следует также учитывать, что на фоне стандартной антиангинальной терапии (бета-адреноблокаторы и нитраты) у больных стабильной стенокардией II-III функционального класса добавление Милдроната приводило к улучшению как субъективных, так и объективных показателей (уменьшение ишемии миокарда по данным нагрузочной пробы на велоэргометре и положительное влияние на перфузию миокарда по данным однофотонной эмиссионной компьютерной томографии миокарда с 99m-Tc-МИБИ (метоксиизобутилизонитрил) через 6 недель лечения (И.В. Сергиенко и соавт., 2005).

Милдронат, наряду с триметазидином, относится к числу истинных миокардиальных цитопротекторов, обладает антиангинальным эффектом и способностью повышать силу сердечных сокращений. Ранее проведенные исследования Милдроната касались в основном лечения больных либо стабильной стенокардией, либо сердечной недостаточностью, тогда как в клинической практике часто имеет место сочетание этих патологий. В связи с этим В.Е. Митрохин и соавт. (2003) в своей работе провели оценку клинической эффективности и безопасности курсового лечения Милдронатом больных стенокардией в зависимости от наличия или отсутствия у них проявлений хронической сердечной недостаточности. В исследовании показано, что Милдронат является высокоэффективным и безопасным средством терапии больных с сочетанием стабильной стенокардии и хронической сердечной недостаточности II ФК. 20-дневный курс терапии позволил добиться достоверного клинического улучшения у большинства обследованных больных, включая улучшение качества жизни.

В другой работе на базе Челябинской государственной медицинской академии под руководством профессора И.И. Шапошник (2007) была оценена эффективность лечения Милдронатом больных с сочетанием ишемической болезни сердца и дисциркуляторной энцефалопатии.

Схема лечения включала:

- Милдронат 500 мг/сутки внутривенно капельно в течение 10 дней, далее внутрь 30 дней (10 дней в стационаре, 20 дней – в амбулаторных условиях).

В результате работы был сделан вывод о том, что добавление Милдроната приводило к улучшению как субъективных, так и объективных показателей ишемии миокарда и положительно влияло на процессы функционального восстановления поврежденных отделов мозга.

Остеоартроз в комбинации с гипертонической болезнью и Милдронат

Остеоартроз (ОА) – одно из наиболее распространенных заболеваний суставов, особенно в старших возрастных группах, характеризуется выраженным болевым синдромом, существенно снижающим двигательную активность больных, приводя к значительному ухудшению качества жизни и инвалидизации больных. Есть данные, что ОА и артериальная гипертензия (АГ) могут взаимоотягощать течение каждого из них в отдельности. Так, по данным Н.Б. Воронковой (2005) и Е.В. Лыгиной (2006), АГ может усиливать болевой синдром в суставах у больных ОА. Выраженный болевой синдром приводит к возникновению астении и тревожно-депрессивных симптомов, что может способствовать развитию и усугублению

АГ. Повышение активности воспалительного процесса при ревматических заболеваниях приводит к дисфункции эндотелия, что способствует росту периферического сосудистого сопротивления, снижению скоростных показателей кровотока и возрастанию вариабельности и величины артериального давления (АД), повышению нагрузки давлением на сердце.

С современных позиций ОА рассматривают как метаболическое заболевание суставного хряща, обусловленное несбалансированностью процессов репарации и деградации хрящевой ткани. Основное значение в патогенезе ОА имеет нарушение метаболизма соединительной ткани, в частности коллагена, маркером которого является оксипролин (ОП). Сведения о нарушении обмена коллагена у больных ОА немногочисленны и разноречивы, а при гипертонической болезни (ГБ) вообще единичны. Что касается данных об изменениях обмена оксипролина при сочетании ОА с ГБ, то они вообще отсутствуют. Немаловажное значение в патогенезе ОА отводится активации перекисного окисления липидов (ПОЛ), что приводит к высвобождению провоспалительных цитокинов, нарушению микроциркуляции, структуры коллагена и способствует прогрессированию дегенеративного процесса в суставных тканях. Продукты ПОЛ вызывают также повреждение эндотелия сосудов, спазм артериол и повышение общего периферического сопротивления, что может способствовать повышению артериального давления у больных ОА и снижать антигипертензивный эффект гипотензивных препаратов у больных с комбинацией ОА и ГБ. Причем активации ПОЛ у больных с комбинацией ОА и ГБ может способствовать не только ОА, но и сама АГ.

У больных с сочетанием ОА и АГ могут возникать проблемы с лечением ГБ, поскольку нестероидные противовоспалительные средства, традиционно используемые в лечении ОА, могут способствовать возрастанию АД или уменьшать антигипертензивный эффект многих лекарственных средств. Все это определяет необходимость поиска новых методов лечения ОА, которые, с одной стороны, повысят эффективность лечения, а с другой – не будут оказывать негативного влияния на артериальное давление и противодействовать влиянию гипотензивных препаратов на больных с комбинацией ОА и АГ.

Учитывая патогенез ОА и АГ, использование Милдроната является перспективным, поскольку препарат активизирует энергетические процессы в клетке, снижает ПОЛ, предотвращая повреждение клеточных мембран, снижает мышечный тонус, уменьшает симптомы психического и физического перенапряжения. Применение Милдроната при лечении ГБ оправдано тем, что он обладает способностью увеличивать образование оксида азота и нормализовать сосудистый тонус, не оказывая действия на нормотонические сосуды. У пациентов с комбинацией остеоартроза и гипертонической болезни Милдронат потенцирует гипотензивное действие антигипертензивных средств.

Хроническая ишемия мозга и Милдронат

Ключевым звеном гипоксического повреждения мозга является ишемический или глутаматный каскад, который многие исследователи считают триггером эксайтотоксического повреждения и главной причиной гибели нейронов. Глутамат является возбуждающим нейромедиатором и содержится в большинстве нейронов головного мозга. В нормальных условиях нейроны и клетки глии поглощают избыточный глутамат из межклеточного пространства. В условиях ишемии нарушение энергозависимых процессов обратного поглощения глутамата приводит к его накоплению в экстрацеллюлярном пространстве. Развивается каскад метаболических нарушений, среди которых ведущую роль играют процессы свободнорадикального окисления белков, нуклеиновых кислот и липидов, ответственные за непосредственное повреждение нейронов и приводящие к запуску механизма апоптоза (В.Д. Трошин, А.В. Густов, 2000; В.Д. Трошин и соавт., 2006; M.I. Bird, I.J. Munday, 1985). Значимость окислительного стресса в патогенезе сосудистых заболеваний головного мозга обусловливает целесообразность использования антиоксидантов в качестве лекарственных средств (З.А. Суслина, Т.Н. Федорова, М.Ю. Максимова и др., 2005). Милдронат обладает цитопротекторным и иммунорегулирующими свойствами, поэтому широко применяется в комплексном лечении ишемического инсульта, при лечении хронических цереброваскулярных заболеваний (З.А. Суслина, Т.Н. Федорова, М.Ю. Максимова и др., 2005). Милдронат повышает эффективность лечения цефалгического синдрома, вестибулопатии, способствует улучшению физической и умственной работоспособности при хронической ишемии мозга, улучшает состояние высших психических функций. В работе О.Н. Белокопытова и соавт. даны результаты клинического исследования эффективности препарата Милдронат при хронической цереброваскулярной недостаточности.

Схема лечения включала:

- 10% раствор Милдроната внутривенно струйно по 5 мл (1-я группа) ежедневно в течение 10 дней, затем перорально в течение 20 дней (на фоне лечения – вазоактивные инотропные препараты, антигипертензивные средства, витаминотерапия, магнитотерапия, аэронотерапия, водные процедуры, массаж);
- только вазоактивные и ноотропные препараты, антигипертензивные средства, витаминотерапию, магнитотерапию, аэронотерапию, водные процедуры, массаж (2-я группа – группа контроля).

Результаты работы показали достоверность ($p<0,01$) целесообразности включения Милдроната в терапевтический комплекс при хронических цереброваскулярных заболеваниях.

В работе Л.А. Дзяк и соавт. (2003) по применению Милдроната при лечении больных дисциркуляторной энцефалопатией на фоне стенозирующего поражения магистральных артерий головы изучалась эффективность применения Милдроната в комплексном лечении.

Схема лечения включала:

- Милдронат по 1000 мг/сутки внутривенно капельно в течение 10 дней, далее 20 дней перорально.

В результате проведенной работы было выявлено статистически достоверное уменьшение выраженности симптоматики, связанной с поражением больших полушарий, – пирамидная симптоматика, афатические расстройства, а также подкорковая симптоматика, выраженность вестибулопатии. Была отмечена статистически достоверная положительная динамика изменения показателей оперативной, зрительной и моторной памяти. При приеме Милдроната уменьшается выраженность неврологической симптоматики, оптимизируются показатели электрической активности головного мозга, наблюдаются положительные сдвиги в состоянии церебральной гемодинамики.

В 2004 г. Б.А. Абезовым и соавт. была проведена работа по оценке состояния высших мозговых функций у больных с дисциркуляторной энцефалопатией при лечении Милдронатом: открытое нерандомизированное сравнительное исследование по изучению влияния Милдроната на нейропсихологические функции и мозговое кровообращение у больных ДЭ II стадии атеросклеротического генеза.

Схема лечения включала:

- Милдронат по 1000 мг/сутки (500 мг внутривенно в первой половине дня + 500 мг внутрь во второй половине дня) в течение 10 дней.

В результате проведенной работы по данным ультразвукового дуплексного сканирования было получено достоверное увеличение максимальной и средней линейной скорости кровотока в передней (правой и левой) мозговой артерии, а также максимальной линейной скорости кровотока в средней правой мозговой артерии; отмечено достоверное уменьшение головной боли, головокружения, мозжечково-вестибулярных нарушений, нарушений сна. Использование Милдроната способствовало улучшению высших мозговых функций (памяти, внимания), уменьшению истощаемости и повышению подвижности нервных процессов.

Хроническая ишемия мозга, отягощенная сахарным диабетом, и Милдронат

Поражение головного мозга как органа-мишени при АГ и сахарном диабете (СД) представляет серьезную медико-социальную проблему. В работе по оценке особенностей когнитивных функций и вегетативной регуляции ритма сердца у больных АГ с ортостатическими нарушениями на фоне СД 1-го типа была доказана целесообразность комплексной медикаментозной коррекции. Показано, что комбинированная терапия эналаприлом и Милдронатом улучшает когнитивную функцию, способствует регрессу клинических симптомов, нормализует эмоциональный статус. Милдронат не влияет на показатели гемодинамики, не способствует уменьшению ортостатической недостаточности и не изменяет показатели вариабельности ритма сердца (В.В. Щекотов, 2007). В работе З.А. Суслиной и соавт. (2005) проведена оценка эффекта Милдроната на динамику клинического статуса, параметров перекисного окисления липидов и психометрических показателей у пациентов с хронической ишемией мозга (ХИМ) при наличии сопутствующего СД типа 2 более 5 лет.

Схема лечения включала:

- Милдронат по 500 мг/сутки внутривенно капельно в течение 21 дня (в качестве фоновой терапии все больные получали сахароснижающие препараты из группы производных сульфонилмочевины или бигуанидов; при необходимости назначались антигипертензивные и другие сердечно-сосудистые препараты).

В результате работы, по данным оценки тяжести клинического синдрома, выявлено достоверное улучшение в виде ослабления таких симптомов, как головная боль, головокружение, утомляемость, нарушение сна и эмоциональная лабильность. Динамика процессов ПОЛ: достоверное уменьшение максимальной интенсивности ПОЛ, что свидетельствует о снижении способности липопротеидных структур к окислению; снижение уровня глюкозы в крови более чем в 1,2 раза. Таким образом, добавление Милдроната (500 мг/сутки) к базисной сахароснижающей терапии приводило к повышению резистентности липопротеидов сыворотки крови к ПОЛ. Гипогликемизирующая способность Милдроната позволила уменьшить дозу сахароснижающих препаратов у больных с ХИМ, отягощенной СД.

Другая работа по использованию Милдроната у больных СД была проведена в Пермской государственной медицинской академии, где оценивали влияние препарата у больных, страдающих СД 1-го типа при АГ, на течение хронического нарушения мозгового кровообращения в сочетании с ортостатическими нарушениями.

Схема лечения включала:

- Милдронат 500 мг/сутки внутривенно капельно в течение 10 дней, далее перорально в течение 2 недель (в качестве фоновой терапии все пациенты получали интенсифицированную инсулинотерапию и антигипертензивную терапию (эналаприл/эналаприл + индапамид)).

Проведенное исследование показало хорошую переносимость Милдроната и его высокую эффективность при лечении данной патологии. Препарат оказывает мягкое стимулирующее воздействие на когнитивные функции, уменьшает тревожность и эмоциональную лабильность, способствует регрессу клинических симптомов.

Когнитивные нарушения и Милдронат

Проблема взаимосвязи артериальной гипертензии и когнитивных нарушений становится все более актуальной по следующим причинам: 1) с возрастом в популяции увеличивается количество пациентов с изолированной систолической артериальной гипертензией (ИСАГ) и перенесших инсульт, а также наблюдается возрастное снижение когнитивных функций, и следовательно, развивается синергизм патологических процессов, существенно повышающий риск развития деменции; 2) отличительной особенностью патогенеза является раннее и выраженное снижение эластичности артерий, что с повышением систолического АД (САД) создает благоприятный фон для развития нарушений сосудистого генеза; в условиях реальной клинической практики сочетание ИСАГ и когнитивных нарушений встречается часто (частота деменции 1:1000 в возрасте 40-65 лет, 1 : 20 в 70-80 лет и 1:5 – старше 80 лет), поскольку в популяции возрастает доля лиц пожилого и очень пожилого возраста.

Легкие когнитивные нарушения сосудистого генеза многими авторами считаются прогностически неблагоприятными, поскольку смертность среди этой группы пациентов в 2,4 раза выше, чем у лиц соответствующей возрастной группы в популяции. Интересны данные G. Frisoni et al. (2006) о том, что за период наблюдения 32±8 месяцев летальный исход вследствие различных причин наступил у 30% больных с сосудистыми легкими когнитивными нарушениями и сосудистой деменцией, в то время как за этот период времени не умер ни один больной среди пациентов с легкими когнитивными нарушениями первично-дегенеративного генеза. Еще более впечатляющие данные были получены при наблюдении продолжительностью 40 месяцев, когда за этот период времени умерли 50% больных с сосудистыми легкими когнитивными нарушениями и сосудистой деменцией. Таким образом, проблема когнитивных нарушений при АГ является междисциплинарной и в ее решении участвуют не только невропатологи, но и кардиологи, и терапевты. Учитывая эти факты, представляется целесообразным и важным в клинической практике оценить эффективность и разработать оптимальную схему лечения данной категории больных. В связи с этим группой исследователей (М.Е. Стаценко и соавт., 2005) было проведено исследование, в котором оценивалось влияние курсовой и постоянной терапии Милдронатом пациентов с когнитивными нарушениями на фоне артериальной гипертензии в пожилом возрасте. В открытое рандомизированное, плацебо-контролируемое сравнительное исследование в параллельных группах было включено 180 больных пожилого возраста с когнитивными нарушениями на фоне АГ, которые были разбиты на 3 группы в соотношении 1:1:1 (Милдронат постоянный/Милдронат курсовой/контроль (плацебо). Для оценки когнитивных нарушений в процессе медикаментозного лечения все больные проходили нейропсихологическое тестирование, позволявшее выявить и оценить когнитивные расстройства, а именно: нарушение памяти, внимания, концентрации, умственной работоспособности и психомоторной функции. Для этого использовались следующие тесты: тест MMSE, тест Рейтана, тест Векслера, проба на речевую активность, память (10 слов) и серийный счет, кинетическая проба, шкала MFI-20 (для оценки выраженности астении). Для оценки тяжести депрессии использовалась шкала депрессии Бека, а тревоги – Тейлора. В результате работы было получено достоверное ($p<0,01$) улучшение показателя MMSE на 9,2% в группе непрерывной терапии Милдронатом (против 0,4% – курсовой терапии Милдронатом и 2,3% в контрольной группе). Улучшение показателей тестов Рейтана и Векслера в группах непрерывной терапии и курсовой терапии Милдронатом составило соответственно 16,6; 11,2 и 18,1; 7,5% против 5,5 и 3,9% в контрольной группе. Непрерывная и курсовая терапия Милдронатом практически одинаково уменьшала тяжесть астении (соответственно на 10,5 и 10,6% против 2,2% в контрольной группе). Улучшение показателей по шкале депрессии и шкале тревоги в группах непрерывной терапии и курсовой терапии Милдронатом составило соответственно 15,6; 9,8% и 12,2; 5,7% против 1,3, 0,3% в контрольной группе. Был сделан вывод: непрерывная терапия Милдронатом оказалась единственным режимом терапии, который достоверно улучшил все показатели когнитивных функций по сравнению с исходным уровнем и с группой контроля.

Прежде всего необходимо обратить внимание на то, что у большинства пациентов с артериальной гипертензией и когнитивными нарушениями имеет место сочетание сосудистого и нейродегенеративного процессов. При доказанном положительном эффекте многолетней антигипертензивной терапии на когнитивные функции при артериальной гипертензии, например, у лиц пожилого возраста дополнительное назначение Милдроната способно в еще большей степени обеспечить их сохранность. Идентифицированы основные механизмы, через которые реализуется положительное влияние препарата на когнитивные функции: активация ЦНС; стимуляция физической работоспособности; регресс симптоматики неврологического дефицита; тенденция к нормализации мозгового кровообращения; перераспределение кровотока в пользу олигемической зоны; увеличение локального кровотока; нормализация биоэлектрической активности мозга; выраженное антиоксидантное действие.

Схема лечения включала:

- Милдронат 500 мг/сутки внутрь (1-я группа) непрерывно в течение 52 недель;
- Милдронат 500 мг/сутки внутрь (2-я группа) в виде курсовой терапии в течение 52 недель.

В результате проведенной работы доказано, что непрерывная терапия Милдронатом в дозе 500 мг

в сутки на протяжении 52 недель достоверно улучшает показатели когнитивной функции у пациентов с артериальной гипертензией и когнитивными нарушениями; курсовая терапия Милдронатом оказывается менее эффективной, чем его непрерывный прием; непрерывная и курсовая терапия Милдронатом оказывают выраженное антиастеническое и антидепрессивное действие на пожилых пациентов с АГ и когнитивными нарушениями.

В другой работе, проведенной И.В. Дамулиным и соавт. в 2006 г. по изучению влияния Милдроната на двигательные и когнитивные функции пожилых пациентов с хронической цереброваскулярной недостаточностью, тоже использовали Милдронат.

Схема лечения включала:

- Милдронат по 500 мг/сутки внутрь (1-я группа) в течение 3 месяцев;
- Милдронат по 500 мг/сутки внутрь (2-я группа) в течение 1,5 месяца, далее 1,5 месяца 1000 мг/сутки внутрь.

Важно отметить, что пациенты не получали другой метаболической, ноотропной и сосудистой терапии, кроме ранее подобранного лечения гипотензивными препаратами и антиагрегантами. В результате работы было выявлено достоверное улучшение двигательных (устойчивости и ходьбы) и когнитивных (памяти и внимания) функций, а также параметров КВП Р300 ($p<0,05$). Более значительный положительный эффект от увеличения дозы Милдроната до 1000 мг/сутки получен у пациентов с ишемическим инсультом в анамнезе.

Острый период ишемического инсульта, период ранней реабилитации и Милдронат

Оценка эффективности лечения Милдронатом больных ишемическим инсультом была проведена профессором С.М. Виничуком еще в 1991 году. Схема лечения включала:

- Милдронат по 500 мг/сутки внутривенно струйно (1-я группа) в течение 10 дней, далее перорально (продолжительность лечения 2-3 недели);
- группа контроля (2-я группа) – кавинтон 10 мг, пентоксифиллин 100 мг.

Результаты исследования показали, что влияние курсового лечения Милдронатом на общий объемный мозговой кровоток (ООМК) зависело от исходного состояния регионарной гемодинамики. При гипоперфузии ткани мозга показатели амплитуды реоэнцефалографии и ООМК увеличивались, при гиперперфузии – уменьшались. Наступала стабилизация тонуса резистентных сосудов мозга, о чем свидетельствовала нормализация мозгового периферического сопротивления сосудов. Положительное терапевтическое действие Милдроната позволяет рекомендовать его в комплексном лечении больных с острыми нарушениями мозгового кровообращения по ишемическому типу. Эффективность влияния Милдроната на показатели гемодинамики обусловлена не только положительным инотропным действием на миокард, но и свойством нормализации реактивности церебрального сосудистого микроциркуляторного русла, что улучшает мозговую гемодинамику в постишемической гипоперфузионной зоне мозга.

Изучению клинической эффективности Милдроната у больных лакунарными инсультами послужили проведенные З.А. Суслиной и соавт. в 2005 году и рядом авторов работы, целью которых была оценка влияния препарата на динамику неврологического дефицита, состояние процессов перекисного окисления липидов и церебральную гипоперфузию.

Схема лечения включала:

- Милдронат по 500 мг/сутки внутривенно капельно (1-я группа) в течение 21 дня (при необходимости – антигипертензивные и кардиальные препараты, но исключалась терапия ноотропными, психотропными препаратами, антиагрегантами и антикоагулянтами).

Результаты проведенного исследования достоверно ($p<0,01$) показали, что на фоне лечения Милдронатом у значительной части больных с лакунарным инсультом в остром периоде заболевания имеет место положительная динамика субъективных расстройств и очагового неврологического дефицита, улучшение когнитивных функций, уменьшение интенсивности ПОЛ и увеличение активности эндогенных антиоксидантов. Нейропсихологическое исследование показало достоверное укорочение времени выполнения серийного счета (исследование интеллектуальной деятельности) и улучшение оперативной памяти (воспроизведение числовых рядов в обратном порядке). Был сделан вывод о том, что включение Милдроната в курс терапии лакунарного инсульта, благодаря его антиоксидантным и ноотропным свойствам, является целесообразным и патогенетически оправданным.

Оценка применения Милдроната в комплексной терапии больных с ишемическим инсультом была проведена группой исследователей под руководством профессора Г.Б. Кабдрахманова (2005). Целью исследования явилось изучение эффективности применения Милдроната в комплексном лечении больных с ишемическим инсультом в каротидном или вертебробазилярном бассейне по оценке не только динамики неврологического состояния, но и уровня показателей перекисного окисления липидов и системы антиоксидантной защиты.

Схема лечения включала:

- Милдронат 1000 мг/сутки внутривенно капельно (1-я группа) в течение 10 дней на фоне базисной терапии;
- группа контроля (2-я группа) – только базисная терапия.

Результаты проведенной работы показали, что в группе с использованием Милдроната доказано: восстановление неврологического дефицита в более короткие сроки с регрессом общемозговой симптоматики, вестибулярных и речевых

нарушений; по данным исследования мнестических функций: более быстрый рост удержанного материала (кривая заучивания); по данным лабораторных исследований отмечено достоверное снижение показателей ПОЛ по сравнению с контрольной группой. Регресс неврологической симптоматики, положительное влияние на клеточный метаболизм, лежащий в основе одного из важных звеньев патогенетических механизмов развития острых нарушений мозгового кровообращения, показали целесообразность включения Милдроната в комбинированную терапию неврологических больных.

Учитывая, что факторы риска развития инсульта способствуют более частому и быстрому развитию мозговой катастрофы, в 2006 году была проведена работа (Б.А. Дущанова, Г.А. Абасова и соавт., 2006) по изучению эффективности использования клопидогреля в сочетании с Милдронатом у больных в восстановительном периоде ишемического инсульта.

Схема лечения включала:

- Клопидогрель 75 мг внутрь и Милдронат 1000 мг/сутки внутривенно капельно в течение 10 дней с последующим приемом клопидогреля 75 мг и Милдроната 1000 мг внутрь в течение 1 года.

Результаты исследования показали, что курс комплексного лечения с использованием клопидогреля и Милдроната оказывает более выраженное влияние на процессы свободнорадикального перекисного окисления липидов и антирадикальную активность у больных в восстановительном периоде ишемического инсульта.

Отдаленные последствия черепно–мозговых травм и Милдронат

Использование Милдроната в комплексной коррекции отдаленных последствий нарушений мозгового кровообращения и черепно-мозговых травм было оценено в работе А.Ю. Савченко и соавт. в 2007 году. Схема лечения включала:

- Милдронат 1000 мг/сутки внутрь в течение 6 недель в комбинации с базисной терапией при лечении больных с дисциркуляторной энцефалопатией II стадии и посттравматической энцефалопатией.

В результате работы доказано достоверное улучшение ряда показателей жизни (мобильность, самообслуживание, бытовая активность); достоверное улучшение двигательных и речевых функций; достоверное улучшение внимания, памяти, речи, счета и письма; обнаружено липолитическое и детоксикационное действие Милдроната.

На базе Республиканского научно-практического центра неврологии и нейрохирургии (г. Минск) в 2007 году был проведен ряд работ под руководством профессора Ю.Г. Шанько и соавт., в которых целью открытого сравнительного исследования было изучение клинической эффективности Милдроната в комплексной противоишемической терапии у пациентов с верифицированными ушибами головного мозга II-III типа, после противоопухолевых операций (супратенториальных и субтенториальных).

Схема лечения включала:

- Милдронат 1000 мг/сутки в/в инфузионно (1-я группа) 7-14 дней в комплексной терапии;
- группа контроля – плацебо (2-я группа) в комплексной терапии.

В результате проведенной работы нормализация уровня сознания и неврологических функций (шкала комы Глазго и показатели давления цереброспинальной жидкости) отмечалась раньше по сравнению с контролем (к 6-м и к 10-м суткам соответственно). Введение Милдроната способствует нормализации внутричерепного давления и улучшению процессов функционального восстановления поврежденных отделов мозга. Препарат, обладающий многокомпонентным антигипоксическим и антиоксидантным действием, целесообразно использовать при различных церебральных постгипоксических и эндотоксических нарушениях для нейропротекторной терапии.

Острые заболевания ЦНС различного генеза и Милдронат

Одной из фундаментальных работ по изучению влияния Милдроната на процессы реабилитации (в ранний период – до 6 месяцев) и улучшение качества жизни неврологических больных явилась работа Латвийского института органического синтеза (г. Рига) и Национального реабилитационного центра «Вайвари» (г. Юрмала) по оценке переносимости и безопасности препарата в период выздоровления после острых заболеваний ЦНС различного генеза (А. Ветра, М. Шефере, 2001).

В рандомизированное двойное слепое плацебо-контролируемое исследование были включены пациенты после острых ишемических и геморрагических нарушений мозгового кровообращения, после черепно-мозговых травм и пациенты с очаговой формой клещевого энцефалита (сопутствующие заболевания: АГ, поражение коронарных сосудов сердца (в т.ч. постинфарктный кардиосклероз) с нарушениями ритма или без них и признаками ХСН, сахарный диабет, острые вирусные и бактериальные инфекции, гинекологические и/или урологические заболевания, внутричерепные операции). Критерии исключения: выраженные нарушения сознания и памяти, тяжелая сердечная, почечная и печеночная недостаточность, нарушения свертываемости крови, признаки нарушения венозной циркуляции головного мозга.

Схема лечения включала:

- Милдронат по 300 мг 2 раза в сутки внутрь (1-я группа) в течение 4 недель (на фоне базисной терапии, за исключением ноотропов, ЦНС-стимулирующих препаратов и анаболиков);
- Милдронат по 500 мг 2 раза в сутки внутрь (2-я группа) в течение 4 недель (на фоне базисной терапии, за исключением ноотропов, ЦНС-стимулирующих препаратов и анаболиков);

- Милдронат по 1000 мг 2 раза в сутки внутрь (3-я группа) в течение 4 недель (на фоне базисной терапии, за исключением ноотропов, ЦНС-стимулирующих препаратов и анаболиков);
- группа плацебо (4-я группа) – только базисная терапия.

Результаты работы достоверно ($p<0,05$) доказали, что Милдронат способствует улучшению качества жизни в ранний период реабилитации после перенесенных острых заболеваний ЦНС, в результате которых возникают очаговые поражения головного мозга. Улучшение проявляется в достоверном увеличении физической работоспособности и восстановлении функциональной независимости. Милдронат способствует регрессу очаговых поражений головного мозга у пациентов с симптомами неврологического дефицита, эффективен при лечении хронической сердечной недостаточности, не вызывает серьезных побочных эффектов, безопасен. Милдронат рекомендуется включать в комбинированную терапию неврологических больных, особенно в период реабилитации после перенесенных острых заболеваний; оптимальная суточная доза – 1000 мг в сутки.

Рассеянный склероз и Милдронат

В 2008 году под руководством профессора Т.В. Матвеевой (г. Казань) была проведена работа по изучению возможности применения Милдроната в качестве антиоксиданта при комплексной терапии разных вариантов рассеянного склероза (РС). В исследование были включены больные с РС (цереброспинальная форма) обоих полов, средний возраст 40,2±2,7 года, средняя продолжительность болезни 7,20±1,58 года.

Схема лечения включала:

- Милдронат 500 мг/сутки в/м (1-я группа) в течение 10 дней;
- Милдронат 500 мг/сутки в/м (2-я группа) в течение 10 дней, далее внутрь 21 день;
- Милдронат 500 мг/сутки в/м + ГКС по схеме (дексаметазон) (3-я группа) в течение 10 дней;
- Милдронат 500 мг/сутки в/м + ГКС по схеме (дексаметазон) (4-я группа) в течение 10 дней, далее внутрь 21 день;
- группа контроля – ГКС по схеме (дексаметазон) без Милдроната.

В результате проведенной работы были сделаны выводы:

Значение степени инвалидизации больных РС снизилось в результате терапии Милдронатом по сравнению с контрольной группой, при этом применение схемы лечения Милдронат в/м + Милдронат внутрь оказалось более эффективным.

Значительное снижение степени инвалидизации в группе Милдроната зафиксировано при ремиттирующем характере течения РС, тогда как в контрольной группе этот показатель нарастал.

Применение Милдроната позволило уменьшить значение EDSS при 1-й и 2-й стадии РС.

При оценке функциональных систем по Курцке было выявлено, что применение Милдроната позволяет снизить показатели в пирамидной, мозжечковой и чувствительных системах.

Применение Милдроната в комплексе с глюкокортикостероидами (ГКС) для купирования обострения РС позволило уменьшить степень инвалидизации больных РС, при этом более значительно увеличивается разрыв между показателями исходной и конечной степени инвалидизации по сравнению с группой ГКС без Милдроната.

Сравнение схем лечения Милдронат в/м + Милдронат per os + ГКС и Милдронат per os + ГКС выявило, что применение ампулированной формы Милдроната с последующим продолжением приема перорально является более эффективным методом по сравнению со схемой Милдронат (амп.) + ГКС.

Милдронат более эффективен при благоприятном типе течения РС, тогда как степень инвалидизации при неблагоприятном типе оставалась практически неизменной.

При терапии Милдронатом улучшилось качество жизни, физическое и психическое здоровье больных РС.

Лечение Милдронатом оказывает влияние на все составляющие здоровья пациентов.

Заключение

Началом эпохи современных клинических исследований в неврологической практике можно назвать спонсированное фармацевтической промышленностью изучение декстрофана в клинических исследованиях инсульта, проведенных в США. Обоснование этого исследования вывело на передний план принцип «один механизм – одно лекарство», управлявший разработкой лекарственных средств на протяжении десятилетий. Патрик Лайден в своей работе «Будущее фундаментальных научных исследований и инсульт: высокомерие и трансляционные исследования инсульта» (2011) писал: «...теория «единственного механизма» насквозь пропитала трансляционную неврологию – настолько, что исследования плейотропных методов лечения были, в сущности, прекращены. Двенадцать лет спустя зрелищная «кончина» гасителя свободных радикалов КХУ-059 наконец и, надеемся, навсегда поставила крест на наивной идее о том, что лечение с применением единственной «волшебной пули» может превозмочь широкое многообразие патологических процессов, параллельно протекающих при ишемии».

Проведенные многочисленные исследования в кардионеврологической практике послужили основанием для широкого использования Милдроната с целью коррекции различных повреждений сердца и мозга в условиях ишемических, адренергических и гипоксических воздействий. ■

Список литературы находится в редакции

Впервые опубликована в Международном неврологическом журнале, 4(50), 2012, www.neurology.mif-ua.com

Grindex

МИЛДРОНАТ®

Мельдоний

Для сердца и сосудов!

Лекарственная форма:
Раствор для инъекций 0,5г/5 мл, капсулы 500 мг.

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)

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 вводите двойную дозу препарата для компенсации пропущенной разовой дозы.

Побочные действия

Редко: аллергические реакции (покраснение, высыпания, зуд, отек), диспептические явления, тахикардия, колебания артериального давления, возбуждение, голов-ные 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 - №003009 от 03.05.2011 г. РК-ЛС – 5 - №013434 от 22.01.2009 г.

© Grindeks, 2012 Разрешение №3763 от 31.10.2012 г.

www. mildronat.ru

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: grindeks.asia.kz@mail.ru

Концептуальная основа профилактического консультирования пациентов с хроническими неинфекционными заболеваниями и факторами риска их развития

Калинина А.М.
ФГБУ «Государственный научно-исследовательский центр профилактической медицины» Минздравсоцразвития России, г. Москва

В эффективном контроле хронических неинфекционных заболеваний (ХНИЗ) большое значение имеют взаимоотношения, складывающиеся в триаде «врач–больной–болезнь» [1]. Объединение усилий врача и пациента способствует повышению противостояния болезни как в острой, так и хронической стадии особенно. Важно понимание того, что роль больного не может ограничиваться простым подчинением медицинским предписаниям. Пациент должен стать активным, ответственным участником терапевтического процесса. Часть функций пациент должен взять на себя, в частности, меры по снижению риска заболеваний и осложнений, тесно зависящих от его поведенческих особенностей и личного отношения к болезни. Такое распределение ответственности способствует формированию партнерства в долговременном контроле заболевания [2].

Вместе с тем, если в лечебном процессе взаимоотношения врача и пациента очевидны, и они обогащаются взаимным интересом (для врача – заинтересованностью в профессиональном успехе, для больного – в улучшении самочувствия и сохранения работоспособности, а порой и жизни), то в профилактике заболеваний, особенно в первичной, эти взаимоотношения принципиально отличаются. Формирование партнерства требует со стороны врача определенных усилий и знаний, особенно при консультировании по вопросам здоровья, т.к. различия клинического и профилактического консультирования отражаются на результате и, к сожалению, не в пользу последнего. Врач должен знать эти барьеры, чтобы научиться их успешно преодолевать.

Профилактическое консультирование направлено не только на информирование больного, но и на создание у него мотивации к выполнению советов – повышение приверженности соблюдению врачебных назначений. Ключевым звеном для реализации концепции партнерства становится обучение больного через профилактическое индивидуальное или групповое консультирование с учетом особенностей обучения взрослых и формирования мотивации к изменению поведения в сторону оздоровления [2-5, 7].

Эти особенности принципиально отличают процесс профилактического консультирования от методов санитарного просвещения; методы профилактического консультирования являются важнейшими направлениями лечения заболевания и могут быть отнесены к поведенческой терапии [5].

Достижению цели профилактического консультирования содействуют принципы *единства трех обязательных составляющих:*

- *информирование пациента* о риске заболевания, ФР его развития и прогрессирования, методах самоконтроля, советы и рекомендации по оздоровлению поведенче-

ских привычек, влияющих на риск, принципах и особенностях медикаментозного лечения и пр.;

- *обучение пациента* с применением несложных, но важных для процесса обучения, основ педагогики, что требует от врача знания принципов обучения взрослых;
- *мотивирование пациента* и побуждение к принятию с его стороны активных действий по отказу от вредных привычек, оздоровлению образа жизни и соблюдению врачебных назначений, что требует от врача знаний некоторых принципов психологии, в частности, формирования мотиваций, изменения поведения и пр.

Важное значение для эффективности профилактического консультирования и обучения имеют желание пациентов к изменению привычного образа жизни и повседневных привычек, стремление к получению знаний и умений по сохранению здоровья, что определяется мотивацией [6].

Мотивация – это осознанное стремление пациента получить новые навыки по снижению риска болезни. Формирование мотивации у взрослых обусловлено множеством факторов и особенностей личности и складывается на нескольких уровнях: необходимо *понять*, что и для чего следует изменить, важно *понять* значение оздоровления именно для себя, желательно *проверить на опыте, ощутить* или убедиться на конкретном примере в действенности и необходимости рекомендаций.

Именно компоненты профилактического консультирования (информирование-обучение-мотивирование), особенно, их единство в технологии консультирования, позволяют повысить его результативность и для врача, и для пациента [2, 5].

Известно, что для эффективного врачебного консультирования, в т.ч. профилактического, действуют общие законы процесса общения (коммуникации). Известно, что на практике процесс общения между врачом и пациентом (передачи информации, проведения диалога, беседы) менее эффективен, чем кажется. Поэтому знание основных законов процесса общения помогает сделать профилактическое консультирование более эффективным. Влиять на других людей – трудная задача. Поэтому от того, насколько специалист-консультант владеет основными навыками эффективного общения, зависит эффективность консультирования [2, 4]. Важно учитывать эти вопросы и в системе непрерывного медицинского образования, особенно на последипломном уровне, когда врач уже имеет собственный опыт практической работы, и у него складываются взгляды на межличностные взаимоотношения с пациентами [3, 8].

Врачебное профилактическое консультирование

Это не только доходчивое, понятное объяснение, но и попытка повлиять на пациента, мотивировать его к изменению, оздоровлению поведения. Важно не только

Таблица 1. **Наиболее часто встречающиеся поведенческие модели восприятия заболевания**

Особенности самоощущения болезни и поведения пациента (взаимоотношения «пациент-болезнь»)	Принципы профилактического консультирования с учетом особенностей поведения пациента (взаимоотношения «врач-пациент»)
Модель «отрицания»	
Пациент отвергает заболевание, врачебные рекомендации не выполняет. Самочувствие практически не нарушает его привычный стиль жизни. Пациент чаще всего мало информирован о заболевании и факторах, способствующих его развитию, или информирован достаточно полно, но не желает ничего изменять в своем привычном образе жизни и режиме, опасаясь (осознанно или неосознанно) снижения качества своей жизни.	Объяснение природы заболевания и ФР, по возможности, максимально индивидуализировано для конкретного пациента. Важно акцентировать внимание на устранении факторов, провоцирующих заболевание, избегать запугивания и подчеркивать позитивные «выгоды» рекомендаций для здоровья и самочувствия. Такое консультирование потребует времени и терпения со стороны врача. Участие таких пациентов в групповом обучении способствует повышению формирования мотивации к оздоровлению.
Модель «поиск виновных»	
Пациент считает себя больным, но отвергает причинную связь между образом своей жизни и заболеванием, ищет виновных, оценивает врачебные рекомендации как бесполезные, что особенно относится к советам по оздоровлению поведенческих привычек, не принимает своей ответственности за контроль над заболеванием. Пациенты ищут объяснения и аргументы в пользу перекладывания ответственности за свое здоровье чаще всего на окружающих и на медицинскую сторону. Больной не желает ничего изменять в своем привычном образе жизни и режиме, не верит в эту необходимость.	Объяснение не столько природы заболевания, сколько ФР заболевания, применительно к индивидууму. Таким больным нельзя противопоставлять роль врача и пациента, необходимо при объяснении акцентировать внимание на устранении ФР, обусловленных конкретно его нездоровыми поведенческими привычками, но не осуждать и назидательно советовать. Консультирование необходимо проводить в форме беседы с активным опросом, но в недирективной форме - спрашивать, обсуждать, обмениваться мнением, избегая категоричности и строгих запретительных формулировок. Именно групповое обучение таких пациентов способствует формированию их приверженности выполнению врачебных назначений.
Модель «торговля»	
Пациент принимает болезнь, но часто у него создается собственное представление о заболевании, нередко искаженное. В таких ситуациях важны элементы «обратной связи». Пациент «выискивает» во врачебных советах уловки и объяснения, позволяющие оправдать его в собственных глазах и не принять собственной ответственности. Пациенты сами ставят условия, преграды и ограничения в рекомендациях врача, соглашаются на лечение и самоконтроль, но частично, выбирая более удобные для себя меры и советы.	Необходимо детально объяснить природу заболевания и риск осложнений. В таких ситуациях важны элементы «обратной связи». При обучении таких пациентов целесообразно применение техники демонстрации рисков с использованием таблиц и шкал суммарного риска, что может оказаться важным аргументирующим механизмом к принятию врачебных рекомендаций по оздоровлению поведенческих привычек и контролю над заболеванием.
Модель «самоанализ»	
Пациент осознает, что болен, может быть склонен к преувеличению потенциального риска для жизни, что может повысить вероятность депрессивных состояний. Пациенты задают множество вопросов, стремятся получить больше знаний о заболевании, открыто воспринимают советы врача и, особенно конкретные важно акцентировать внимание на природе заболевания и устранении рекомендации и обсуждение примеров из жизни	Акцент при профилактическом консультировании должен ставиться как на содержании, так и на форме предоставления информации. Полезными могут быть дискуссии с другими пациентами (например, в школах здоровья), организовать и вести которые врач должен уметь; важно акцентировать внимание на природе заболевания и устранении комплекса ФР, обусловленных нездоровыми поведенческими привычками.
Модель «понимания»	
Пациенты объективно понимают риск и сущность заболевания, а также и необходимость собственных усилий по снижению риска. Пациенты активно сотрудничают с врачом.	Акцент должен ставиться на конкретных рекомендациях и примерах, особенно, если они включают обмен фактами из жизни других пациентов. Пациенты наиболее восприимчивы к знаниям о сохранении здоровья. В школах здоровья такие пациенты становятся незаменимыми помощниками врача в создании атмосферы доверия и поддержки, что крайне важно для эффективного консультирования и обучения.

то, что мы говорим, но и то, как мы говорим.

Специальные исследования проблемы показывают, что слушая собеседника, вольно или невольно (осознанно или неосознанно) вначале врач реагирует на то, кто говорит, затем на то, как говорит пациент, и только затем на то, что говорит. Важно помнить, что если врач сказал пациенту, то это еще не означает, что пациент все услышал; если даже больной услышал, нет уверенности, что он все правильно понял; если пациент все понял правильно, нет уверенности, что пациент принял понятое в качестве побудительного мотива для оздоровления привычек и выполнения рекомендаций. Даже если пациент все правильно понял, обещал выполнить рекомендацию, нет уверенности в том, что он станет ежедневно следовать ей.

В определенной степени процесс профилактического консультирования облегчается при групповых методах, примером которых могут быть школы здоровья, например, для пациентов с артериальной гипертонией (АГ), ФР и пр., которые в последние годы все активнее внедряются в реальную практику здравоохранения [2].

Преимущества группового профилактического консультирования

Обучение в группе усиливает действенность обучения – создается атмосфера коллектива, нивелируется чувство одиночества, улучшается эмоциональный контакт. Эффективность повышается за счет обмена опытом между пациентами, примеров из жизни и пр. Необходимо помнить, что групповое обучение более эффективно, если подкрепляется индивидуальным консультированием. Согласно рекомендациям Европейского Общества Кардиологов 2007 желательно, чтобы в таких случаях обучение проходили и родственники больного, что повышает не только приверженность пациента выполнению врачебных назначений, но и создает необходимую социальную поддержку [2, 5].

Важным принципом эффективного профилактического консультирования является «обратная связь» – контроль процесса того, что услышано, как понято, как принимается, а также какова реакция пациента на врачебные рекомендации (согласие или несогласие) [3, 8].

Эффективная «обратная связь» определяется многими факторами, к основным из которых относятся:

- четкое разъяснение цели рекомендации/совета;
- умение задавать вопросы и выслушать пациента с повторным объяснением сути совета (при необходимости);
- при объяснении исключение двусмысленности, нечеткости и специальных медицинских терминов или сложных объяснений;
- проявление эмпатии (внимания к чувствам других людей и понимания их проблем) и открытости (избегать стереотипов, осуждения и скорых суждений).

В процессе профилактического консультирования *следует избегать наиболее частой ошибки* – информационной перегруженности, использования специальных медицинских терминов, что, как правило, сопровождается непониманием и негативным отношением пациента.

Психологические факторы и личностные качества врача играют важную роль в эффективном профилактическом консультировании и могут, как повышать его результативность, так и создавать барьер для восприятия пациентом рекомендаций [3, 5, 8].

Восприятие больным рекомендаций зависит от его представлений о жизненных ценностях, отношения к здоровью, а также от понимания своей роли в контроле риска заболеваний. Пациент должен понимать и принимать ответственность за состояние своего здоровья и действовать не вопреки, а вместе с врачом, выполняя предписанные им рекомендации и назначения. В течение жизни под влиянием различных внутренних или внешних факторов у пациента формируются разные поведенческие модели восприятия болезни – отношения к своей болезни и ответные действия [5]. Наиболее часто встречающиеся *поведенческие модели* восприятия больным заболевания и самоощущения [5], могут служить основой для определения акцентов и особенностей профилактического консультирования. Принципы профилактического консультирования, определяемые особенностями поведения пациента сформулированы в табл. 1.

Процесс оценки поведенческих моделей пациентов не простой и требует от врача навыков и времени. Однако распознавание поведенческих моделей пациента имеет значение для эффективного профилактического консультирования как при индивидуальной работе с пациентом, так и при групповом обучении. Вот почему важно в системе непрерывного профессионального обучения акцентировать внимание врачей на этой проблеме [8].

Важно сформировать у пациента осознанное восприятие врачебных рекомендаций, чтобы сократить несоответствие между уровнем информированности о заболевании и практическим выполнением знаний, выражающимся в изменении нездорового поведения и привычек.

Соответствие поведения и действий пациента рекомендациям врача, включая прием препаратов, диету и/или изменение образа жизни определяется термином «*приверженность*» [1] , которая обусловлена множеством факторов, связанных *с пациентом:* восприятие заболевания, авторитет врача, уровень образования, личностные особенности, уровень дохода и

пр.; *с врачом:* профессионализм, взаимоотношение с больным, заинтересованность и пр.; *с терапией:* сложность или простота схем лечения, побочные эффекты, цена и пр.; *с внешними факторами:* наличие или отсутствие социальной поддержки, взаимопонимания, сочувствия и пр.

Изменить поведение и поведенческие привычки, особенно, с превентивной целью, взрослому человеку крайне сложно [7]. Вместе с тем именно через этот путь лежит выполнение врачебных профилактических рекомендаций, которые передаются пациенту в процессе консультирования. Из всех рекомендаций наиболее легко пациенты воспринимают важность приема лекарственных препаратов. Этот традиционный путь лечения воспринимается адекватно как необходимый в контроле над заболеванием врачом и пациентом.

Процесс изменения поведения любого человека не всегда поступательный [7]. Особые сложности возникают, когда встает вопрос о необходимости «искусственно» (насильственно) изменить жизненные привычки и поведение, которые практически всегда не ощущаются пациентом как дискомфорт или неудобство. Напротив, нередко вредные для здоровья привычки воспринимаются пациентом как удовлетворение потребности: покурить – расслабиться, пообщаться, поесть – снять стресс и пр. Согласно теории Prochaska J. в выработке поведения условно выделяют несколько стадий формирования мотивации и изменений поведения для установления новых привычек [7]. При этом эти стадии имеют различную продолжительность (от минут-часов до годов), возможен их как поступательный, так и регрессионный переход:

Непонимание проблемы. Пациент не знает, почему именно ему надо изменить привычки, почему врач советует регулярно принимать медикаменты при хорошем самочувствии и особенно, если надо изменить такие привычные и удобные, с точки зрения пациента, образ жизни и привычки. *В такой ситуации, при консультировании необходимо концентрироваться на информировании, разъяснении проблемы без глубокой детализации конкретных советов (как и что делать).*

Принятие решения. *Пациент осознал, что его повседневные привычки наносят вред здоровью, но может испытывать колебания в принятии решения. Совет, под-*

Таблица 2. **Предложения по типовому построению алгоритмов профилактического консультирования по поведенческим ФР основных ХНИЗ**

Действия	Содержание
Спросить …	о ФР, отношении к нему, готовности к изменениям (оздоровлению)
Определить …	наличие ФР, его уровни, при необходимости объективно измерить, сопутствующие факторы и заболевания, оценить суммарный риск (в частности, сердечно-сосудистый (ССР), у лиц 35-65 лет)
Объяснить …	необходимость снижения ФР или поддержания здорового образа жизни, повышения ответственности пациента за свое здоровье, важность повторных измерений ФР (при наличии биологических ФР)
Обсудить …	составить совместно с пациентом согласованный, конкретный и реалистичный план оздоровления, график повторных визитов и контроля ФР
Уточнить…	понимание пациентом проблемы и отношение к здоровью, готовность к изменению привычек, барьеры
Убедить…	в важности сохранения здоровья, соблюдения здорового образа жизни, оздоровления поведенческих привычек
Научить…	конкретным умениям по самоконтролю и основам оздоровления поведенческих привычек
Регистрировать ...	назначения, рекомендации, соблюдение рекомендаций (приверженность), сроки повторных контрольных визитов и результат
Корректировать…	вносить необходимые коррекции, повторять рекомендации и график повторных визитов
Контролировать…	выполнение рекомендаций, соблюдение рекомендаций, преодоление барьеров, изменение поведенческих привычек, отношение к здоровью, результат

крепленный конкретной помощью, будет более успешным. В такой ситуации, при консультировании важна не только беседа, но и одобрение, поддержка, а также предоставление конкретной помощи и обучение навыкам: как бросить курить, как питаться и пр.

Начало действий. *Пациент решил изменить привычки, отказаться от нездорового образа жизни, регулярно принимать лекарства и др. В такой ситуации, при консультировании уже не требуется объяснять и аргументировать, важна не столько информация, сколько психологическая поддержка, обсуждение положительных примеров из жизни (все в наших руках и пр.).*

Срыв действий. Пациенту не удалось придерживаться длительное время новым более здоровым привычкам и/или сохранить регулярность лечения. Срыв возможен при любых установках и любом отношении к проблеме, но необязательно. *В такой ситуации, при консультировании требуются навыки, терпение и повторное не осуждающее и не директивное объяснение и поддержка, т.к. этот этап непрост для консультирования.*

Обеспечить эффективную реализацию этих концептуальных основ профилактического консультирования на практике в полной мере позволяет обучение пациентов как школе здоровья, так форме группового профилактического консультирования [2, 5], основанного на принципах эффективного обучения. Однако и при индивидуальном профилактическом консультировании необходимо владеть основами эффективного профилактического консультирования, изложенными выше.

История создания Школ для пациентов с различными хроническими заболеваниями насчитывает в России ~ 10 лет. Накоплен достаточно богатый опыт проведения обучения пациентов в Школах при различных заболеваниях: сахарном диабете, артериальной гипертонии, бронхиальной астме, коронарной болезни сердца и др. [2, 5].

Цель организации школ здоровья для различных целевых групп пациентов:

- повышение информированности о заболевании и ФР их развития;
- повышение понимания пациентом ответственности за сохранение собственного здоровья;
- формирование рационального и активного отношения пациента к здоровью, мотивации к оздоровлению, приверженности выполнению врачебных советов и назначений;
- формирование умений и навыков по самоконтролю и самопомощи в неотложных ситуациях;
- формирование у пациентов навыков и умений по снижению неблагоприятного влияния на здоровье поведенческих ФР: отказ от курения, чрезмерного потребления алкоголя, оздоровление питания, режима двигательной активности, умения противостоять стрессовым нагрузкам и др.

Важно, что эффективное профилактическое консультирование (групповое и индивидуальное или их сочетание) обеспечивает не только повышение информированности пациентов о риске заболеваний и путях его снижения, но и формирует необходимую им социальную поддержку.

Алгоритмы профилактического консультирования

В настоящие время единые типовые требования к построению алгоритмов профилактического консультирования в Российской Федерации (РФ) отсутствуют. Вместе с тем, потребность в унификации технологии консультирования очевидна и диктуется концептуальным принципом необходимости комплексной технологии профилактического консультирования – «информирование-обучение-мотивирование», «предоставление дифференцированной медицинской помощи и поддержки».

Интеграция требуемых компонентов профилактического консультирования позволяет сформулировать предложения типовых требований к построению алгоритмов профилактического консультирования по основным поведенческим ФР ХНИЗ, что позволит достичь принципиально нового подхода в профилактике этих заболеваний – не только информировать пациента о ФР, но оказать необходимую помощь и поддержку при обеспечении контроля за его состоянием и приверженностью выполнению рекомендаций. Предложения по типовому алгоритму построения профилактического консультирования, применимому к основным поведенческим ФР ХНИЗ (алгоритм «Десять действий») изложены в табл. 2.

В заключение следует подчеркнуть, что среди многих проблем профилактики ХНИЗ, находящихся в компетенции и зоне ответственности системы здравоохранения, межличностные отношения врача и пациента вне зависимости от имеющихся проблем со здоровьем выступают как ключевые, т.к. могут явиться основным движущим началом реальных и успешных превентивных мер при условии базирования на концептуальных принципах эффективного профилактического консультирования. В то же время, если эти принципы не учитываются трудно ожидать партнерских согласованных действий врача и пациента в оздоровлении поведенческих привычек, лежащих в основе многих ФР НИЗ. ■

Список литературы находится в редакции

Впервые опубликована в журнале «Кардиоваскулярная терапия и профилактика», 2012; 11(4): 4-9

Антитромбоцитарная терапия при ИБС: фокус на генерики клопидогрела

Имантаева Г.М., Мусагалиева А.Т., Тохтасунова С.В., Кубеева А.Ш.
НИИ кардиологии и внутренних болезней МЗ РК, г. Алматы

В настоящее время антитромбоцитарная терапия является неотъемлемой, патогенетически оправданной частью лечения пациентов с ишемической болезнью сердца (ИБС), что нашло отражение в международных рекомендациях по вторичной профилактике сердечно–сосудистых осложнений [1–3].

Одной из клинических форм ИБС является острый коронарный синдром (ОКС), представляющий собой опасное для жизни проявление атеросклероза, сопровождающегося острым тромбозом, вызванным разрывом или эрозией атеросклеротической бляшки, с сопутствующим сужением сосудов, провоцирующим внезапное и резкое снижение кровотока [1-5].

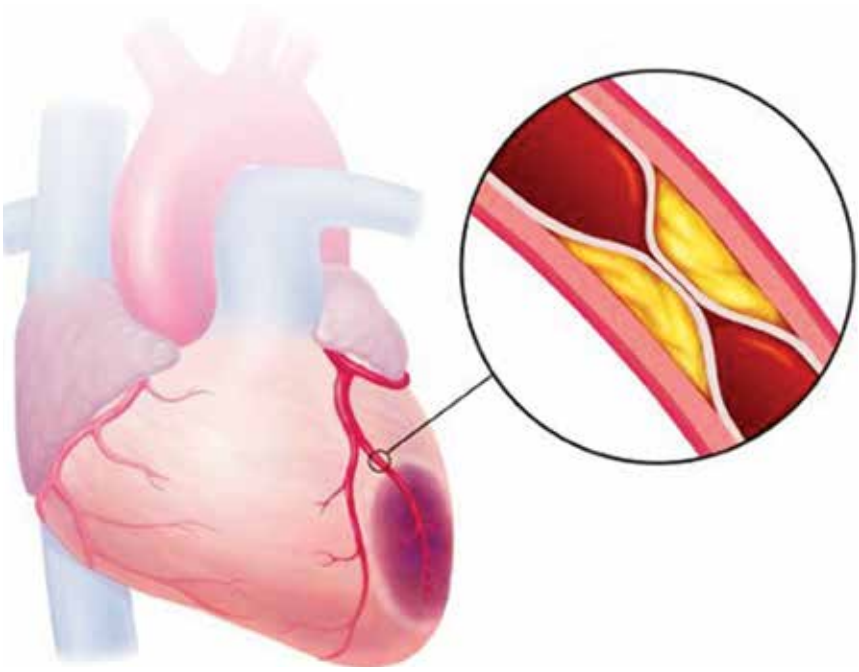
С антитромбоцитарной целью используется ряд препаратов, в том числе и блокаторы рецепторов к аденозиндифосфату – тиенопиридины (тиклид, клопидогрел) [1-5].

Остановимся более подробно на клопидогреле. В рекомендациях Европейского Общества Кардиологов (ESC) отмечено, что применение клопидогрела следует начинать немедленно – во время первого медицинского контакта, так как большая часть нежелательных событий возникает вскоре после появления симптомов ОКС. Таким образом, при ОКС жизненно важно быстрое угнетение активности тромбоцитов. Необходимо обеспечить надежность достижения этого эффекта, лечение клопидогрелом нужно начинать с нагрузочной (ударной) дозы. Следует учесть, что в некоторых случаях у пациентов может иметь место низкая индивидуальная чувствительность к антитромбоцитарному препарату.

В клинических исследованиях, данными которых было обосновано включение клопидогрела в комплексное лечение ОКС, использовалась однократная нагрузочная доза 300 мг. Она и была включена в рекомендации по лечению этого состояния. Несколько позже установили, что более высокая доза (600 мг) приводит к скорейшему и более выраженному угнетению агрегации тромбоцитов без явного увеличения наклонности к кровотечениям. Повышенную нагрузочную дозу клопидогрела (600 мг) целесообразно использовать в случаях предполагаемого в ближайшее время чрескожного коронарного вмешательства (ЧКВ). Поддерживающая доза клопидогрела – 75 мг/сут. По определению ESC продолжительность применения клопидогрела составляет 12 месяцев после возникновения ОКС (как с подъемом, так и без подъема ST). Этот срок распространяется не только на больных, которым в остром периоде были имплантированы выделяющие лекарства стенты, но и на больных, леченных без применения инвазивных вмешательств, а также на тех, у кого использовались другие стенты [1-9].

Следует отметить, что в современном мире наполнение фармацевтического рынка происходит главным образом не за счет оригинальных лекарственных средств (ЛС), а за счет генериков – воспроизведенных форм оригиналов, срок патентной защиты которых закончился и они перестали быть собственностью компании – разработчика [10-11].

Например, в 1995 г. доля генериков в общем мировом производстве составляла 65%, в то время как в 1991 г. – 40%, а в 1975 г. – всего 9%. Распространенность генериков на национальных рынках неоднородна: объем продаж воспроизведенных ЛС в 2003 г. в США – 25%, Германии – 35%, Великобритании и Венгрии – 55%,



Польше – 61%, Словакии – 66%, России – 78% [12-13].

Главное преимущество генериков – более низкая по сравнению с оригинальными ЛС стоимость, а недостаток – качественная неоднородность, что, несмотря на невысокую цену, при низкой эффективности и неподтвержденной безопасности ведет к значительным дополнительным затратам из-за побочных реакций и осложнений. В связи с этим, возникают проблемы обоснованной фармацевтической замены и выбора критериев соответствия воспроизведенного ЛС оригиналу. Доказательства терапевтической идентичности имеют особое значение для препаратов, предназначенных для длительного применения при лечении заболеваний, влияющих на уровень смертности.

Широкое распространение исследования по оценке подобия копий оригинальным ЛС получили на Западе в 80-90-х гг. XX в. В результате, в ряде стран были созданы реестры, в которых для удобства врачей и потребителей, генерики представлены в виде двух категорий: с доказанной терапевтической эквивалентностью и без таковой. Примером является публикуемая в США «Оранжевая книга» (Approved Drug Products with Therapeutic Equivalence Evaluation) [14-16].

Для характеристики качества генериков ключевым является понятие биоэквивалентности, которое предполагает соответствие фармацевтических и терапевтических показателей у оригинального и воспроизведенного ЛС. Следует подчеркнуть, что фармацевтическая (химическая) эквивалентность не тождественна биоэквивалентности. ЛС являются фармацевтически эквивалентными, если они содержат один и тот же активный фармацевтический ингредиент (АФИ) в одинаковых концентрациях (дозах) и вводятся в организм одним и тем же путем. При этом необязательна идентичность состава вспомогательных веществ, цвета, вкуса.

Биоэквивалентными ЛС могут быть признаны тогда, когда они:

а) фармацевтически эквивалентны или альтернативны (содержат один и тот же АФИ, но в виде разных солей) и соответствуют принятым фармакопейным стандартам (содержание АФИ, состав сопутствующих примесей и остаточных растворителей, скорость высвобождения из лекарственной формы, растворимость АФИ и др.);

б) их фармакокинетические показатели, главным образом биодоступность (AUC0-t, Cmax, Tmax), различаются не более чем на 20%;

в) они произведены с соблюдением требований GMP.

В Европейском руководстве по биодоступности и биоэквивалентности указано, что «два лекарственных препарата являются биоэквивалентными, если они фармацевтически эквивалентны/альтернативны и при этом их биодоступность после приема в одинаковой молярной дозе совпадает в той степени, что их действие с точки зрения, как эффективности, так и безопасности будет по существу одинаковым». Биоэквивалентность может быть установлена на основании оценки максимальной концентрации препарата в крови, времени достижения такой концентрации, а также по площади под кривой, отражающей изменение концентрации в крови в зависимости от времени. Таким образом, генерическим препаратом следует признать ЛС, которое имеет такой же качественный и количественный состав активных субстанций и такую же лекарственную форму, как референтный препарат и чья биоэквивалентность референтному препарату подтверждена соответствующими исследованиями биодоступности [14-17].

Нами было проведено исследование, цель которого оценить

биоэквивалентность клопидогрела препарата КВОРЕКС (таблетки покрытые оболочкой 75 мг) АО «Химфарм» Республика Казахстан (Т) относительно оригинального клопидогрела (таблетки покрытые оболочкой 75 мг) «Санофи Фарма Бристол-Майерс Сквибб эСНСи» Франция (R) после их однократного перорального применения натощак здоровыми испытуемыми.

Исследование было одноцентровое, открытое, рандомизированное, перекрестное с двумя периодами, сравнительное при двух последовательных приемах здоровыми испытуемыми однократной дозы. Сроки проведения исследования декабрь 2011 г. – март 2012 г.

В работе принимали участие следующие исследовательские центры: РГП на ПХВ «Научно-исследовательский институт кардиологии и внутренних болезней» МЗ РК и РГП на ПХВ «Национальный центр экспертизы лекарственных средств, изделий медицинского назначения и медицинской техники» МЗ РК.

Отбор проб для оценки фармакокинетики проводили согласно протоколу исследования. Концентрацию клопидогрела в плазме крови измеряли с помощью метода высокоэффективной жидкостной хроматографии с ультрафиолетовым детектором. Первичными параметрами для оценки биоэквивалентности являлись фармакокинетические параметры AUC0-1 (площадь под кривой зависимости концентрации в плазме от момента времени 0 до времени t (последняя измеренная концентрация) и Cmax (максимальная концентрация в плазме). Вторичными параметрами были Tmax (время достижения максимальной концентрации).

Взятым в исследование лицам проводились лабораторные исследования (биохимические, общий развернутый анализ крови, общий анализ мочи), физикальный осмотр во время скрининг – визита и при окончании исследования, тест на беременность для субъектов женского пола, контроль АД, ЧСС, ЭКГ-данных во время скрининг-визита и в динамике. Фиксировались все побочные явления во время каждого периода исследований.

При статистической обработке данных применялась модель дисперсионного анализа ANOVA для фармакокинетических параметров Cmax, Tmax, AUC0-1, Cmax/AUC0-1. Первичные фармакокинетические параметры анализировались с использованием 90% доверительного интервала для Cmax и AUC1, основанных на In-преобразованных данных, Tmax на линейном преобразовании. Нежелательные эффекты, стандартные лабораторные показатели, основные показатели состояния организма (пульс, дыхание, температура, кровяное давление) были обобщены описательной статистикой.

Настоящее клиническое исследование было проведено в соответствии с основными принципами качественной клинической практики (GCP) – Государственный стандарт Республики Казахстан 1616-2006, принципами Хельсинкской декларации (1964 г.) и в соответствии с правилами проведения качественных клинических исследований и методическими указаниями по проведению надлежащих исследований биоэквивалентности в Республике Казахстан (2009 г.). Программа данного клинического исследования была одобрена на заседании локальной этической комиссии при НИИ К и ВБ.

Было получено письменное согласие каждого испытуемого на основе полной информации об исследовании. Все испытуемые были ознакомлены со своими правами, получили «Информационный лист для испытуемого», подписали «Информированное согласие испытуемого». Цель исследования, процедуры протокола и потенциальный риск были разъяснены участникам ясным языком, без использования специальной терминологии. Перед вовлечением в исследование участники должны были прочитать и подписать форму информированного согласия, за ними было оставлено право отказаться от участия в исследовании в любой момент, все добровольцы были застрахованы.

Результаты исследования

Сравнительный анализ основных фармакокинетических параметров препаратов КВОРЕКС (таблетки 75 мг, АО «Химфарм») и оригинального клопидогрела (таблетки 75 мг, «Санофи Фарма Бристол-Майерс Сквибб эСНСи», Франция) показал, что изучаемые препараты хорошо всасываются из желудочно-кишечного тракта и скорость всасывания (Cmax/AUC0-1) для Т составила 0,32±0,07 ч-1, а для препарата сравнения R – 0,32±0,06 ч-1. При этом средняя максимальная концентрация клопидогрела, определяемая в плазме крови испытуемых (Cmax) , была для препарата Т – 270±0,43 и для R – 2 94±0,41 нг/мл. При этом не выявлено достоверно значимых различий для сравниваемых величин.

Степень относительной биологической доступности препарата КВОРЕКС (Т) по отношению к оригинальному клопидогрелю (R) составила в среднем 93,07% в натуральном исчислении.

На основании полученных данных и руководствуясь Методическими указаниями «Проведение надлежащих исследований биоэквивалентности лекарственных средств в Республике Казахстан» (Астана, 2007 г.), сравниваемые препараты можно считать биоэквивалентными.

Подводя итог, можно сказать, что для оценки рисков, связанных с заменой оригинальных препаратов на воспроизведенные ЛС, врачи должны опираться на надежные данные об их надлежащем качестве, безопасности и клинической эффективности. При этом показатели биоэквивалентности в вопросах выбора оригиналов или генериков являются очень важными и необходимыми. ■

Список литературы находится в редакции

Инструкция по медицинскому применению лекарственного средства

КВОРЕКС

Утверждена 27.04.2012 г. №292

Торговое название

Кворекс

Международное непатентованное название

Клопидогрел

Лекарственная форма

Таблетки, покрытые оболочкой, 75 мг

Состав

Одна таблетка содержит

активное вещество - клопидогреля бисульфат (в пересчете на клопидогрел) 75,0 мг,

вспомогательные вещества: целлюлоза микрокристаллическая, лактозы моногидрат, коповидон (Коллидон VA 64), кросповидон XL-10, тальк, кремния диоксид коллоидный (аэросил), магния стеарат,

состав оболочки: гипромеллоза (гидроксипропилметилцеллюлоза), титана диоксид (Е 171), триацетин, масло вазелиновое.

Фармакологические свойства

Фармакокинетика

При приёме однократной и повторных пероральных доз по 75 мг в день клопидогрел быстро всасывается. Средние максимальные плазменные концентрации неизменного клопидогреля (приблизительно 2,2-2,5 нг/мл после одной 75 мг пероральной дозы) отмечались через 45 минут после дозирования.

Клопидогрел и его основной циркулирующий метаболит образуют обратимую связь с белками плазмы (98 и 94%, соответственно). Данная связь является ненасыщаемой в широком диапазоне концентраций.

Клопидогрел подвергается интенсивному метаболизму в печени.

Фармакодинамика

Кворекс - ингибитор агрегации тромбоцитов. Селективно ингибирует связывание аденозиндифосфата (АДФ) с его рецепторами, расположенными на поверхности тромбоцитов и последующую активацию комплекса гликопротеин IIb/IIIa, ингибируя таким образом, агрегацию тромбоцитов. Для ингибирования тромбоцитов необходима биотрансформация клопидогреля.

Показания к применению

Показан взрослым для профилактики атеротромботических изменений при:

- инфаркте миокарда (от нескольких дней до менее 35 дней)
- ишемическом инсульте (от 7 дней до менее 6 месяцев)
- диагностированном заболевании периферических артерий
- синдроме острой коронарной недостаточности
- синдроме острой коронарной недостаточности без повышения сегмента ST (нестабильная стенокардия или инфаркт миокарда без зубца Q), в том числе больным, подвергающимся размещению коронарного стента в ходе чрезкожного коронарного вмешательства, в комбинации с ацетилсалициловой кислотой (АСК)
- острый инфаркт миокарда с повышением сегмента ST, в комбинации с АСК у больных на медикаментозном лечении, пригодных для проведения тромболитической терапии

Способ применения и дозы

Взрослые и пожилые:

Кворекс следует принимать по 75 мг один раз в сутки вне зависимости от приема пищи.

У больных, страдающих синдромом острой коронарной недостаточности:

- синдром острой коронарной недостаточности без повышения сегмента ST (нестабильная стенокардия или инфаркт миокарда без зубца Q): лечение должно быть начато однократной нагрузочной дозой 300 мг, а затем продолжено дозой 75 мг один раз в сутки (с ацетилсалициловой кислотой в дозе 75-325 мг в сутки). Так как более высокие дозы ацетилсалициловой кислоты сопряжены с повышенным риском кровотечения, не рекомендуется превышать дозу ацетилсалициловой кислоты 100 мг. Продолжительность лечения определяет лечащий врач, в среднем от3-х до 12 месяцев.
- острый инфаркт миокарда с повышением сегмента ST: Кворекс следует применять в однократной суточной дозе, равной 75 мг, начиная с нагрузочной дозы в 300 мг в комбинации с ацетилсалициловой кислотой и с другими тромболитиками или без них. У больных старше 75 лет лечение Кворексом следует начинать без нагрузочной дозы. Комбинированную терапию следует начинать как можно раньше после появления симптомов и продолжать, по крайней мере, в течение четырех недель.

Применение в педиатрии

Безопасность и эффективность применения Кворекса у детей и подростков до 18 лет не установлены.

Нарушение почечной функции

Больным с нарушением функции почек Кворекс следует применять с осторожностью.

Нарушение функции печени

Больным с нарушением функции печени Кворекс следует применять с осторожностью.

Побочные действия

Часто

- гематома
- носовое кровотечение
- желудочно-кишечное кровотечение, понос, боли в животе, диспепсия
- ушибы
- кровотечение на месте пункции

Иногда

- тромбоцитопения, лейкопения, эозинофилия
- внутричерепное кровоизлияние (возможно с летальным исходом), головная боль, парестезии, головокружение
- кровоизлияние в глаз (конъюнктивальное, окулярное, ретинальное)
- рвота, тошнота, запор, метеоризм, язва желудка и двенадцатиперстной кишки, гастрит
- сыпь, зуд, пурпура
- гематурия
- удлинение времени кровотечения, нейтропения, тромбоцитопения

Редко

- ретроперитонеальное кровотечение

Очень редко

- тромботическая тромбоцитопеническая пурпура (ТТП), апластическая анемия, панцитопения, агранулоцитоз, тяжёлая тромбоцитопения, гранулоцитопения, анемия
- сывороточная болезнь, анафилактоидные реакции
- галлюцинации, спутанность сознания
- нарушения вкусовых ощущений
- тяжёлое кровотечение из операционной раны, васкулит, артериальная гипотензия
- бронхоспазм, интерстициальный пневмонит, кровохаркание, лёгочное кровотечение
- стоматит, панкреатит, колит, в т.ч. язвенный, желудочно-кишечное и ретроперитонеальное кровотечение с летальным исходом
- патологические показатели функциональных тестов печени, гепатит, острая печёночная недостаточность
- буллёзный дерматит (токсический эпидермальный некролиз, синдром Стивенс-Джонсона, многоформная эритема), ангионевротический отек, эритематозная сыпь, крапивница, экзема и плоский лишай
- миалгии, артралгии, артриты, гемартроз
- гломерулонефрит, повышение уровня креатинина в крови
- лихорадочный синдром

Противопоказания

- повышенная чувствительность к действующему веществу или к любому из компонентов лекарственного препарата
- тяжёлые нарушения функции печени
- острое патологическое кровотечение, в том числе, кровотечение при язвенной болезни желудка и 12-перстной кишки, язвах пищевода или внутричерепное кровоизлияние
- беременность и период лактации

Лекарственные взаимодействия

Оральные антикоагулянты

Одновременное применение Кворекса с оральными антикоагулянтами не рекомендовано, так как это может усилить кровотечение.

Ингибиторы гликопротеина IIb/IIIa

Кворекс следует применять с осторожностью в случае больных, которые могут быть подвержены повышенному риску кровотечения, связанному с травмой, хирургическими или другими патологическими состояниями, и получают ингибиторы гликопротеина IIb/IIIa.

Ацетилсалициловая кислота (АСК)

Между Кворексом и ацетилсалициловой кислотой возможно фармакодинамическое взаимодействие, оно ведёт к повышению риска кровотечения. Следовательно, одновременное применение этих препаратов следует проводить с осторожностью.

Гепарин

Одновременное применение гепарина не влияло на подавление агрегации тромбоцитов, вызванное Кворексом. Между Кворексом и гепарином возможно фармакодинамическое взаимодействие, оно ведёт к повышенному риску кровотечения. Следовательно, одновременное применение этих препаратов требует осторожности.

Тромболитические средства

Частота клинически значимых кровотечений аналогична той, что наблюдается при применении тромболитических средств и гепарина совместно с АСК.

Нестероидные противовоспалительные средства (НПВС):

Из-за отсутствия клинических исследований взаимодействий с НПВС, в настоящее время неясно, характерен ли для всех НПВС повышенный риск желудочно-кишечных кровотечений. Таким образом, назначение НПВС, в том числе ингибиторов ЦОГ-2, и клопидогреля требует осторожности.

Омепразол, эзомепразол, флувоксамин, флуоксетин, моклобемид, вориконазол, флуконазол, тиклопидин, ципрофлоксацин, циметидин, карбамазепин, окскарбамазепин и хлорамфеникол

Совместное применение с Кворексом приводит к снижению лекарственных концентраций активного метаболита Кворекса и уменьшению его клинической эффективности в связи с подавлением фермент CYP2C19, с помощью которого Кворекс метаболизируется до своего активного метаболита. Следует отказаться от одновременного применения Кворекса с данными препаратами.

Ингибиторы протоновой помпы

Следует избегать одновременного применения ингибиторов протоновой помпы, если это не абсолютно необходимо. Доказательств того, что другие лекарственные средства, понижающие кислотность в желудке, такие как блокаторы H_2 и антацидны влияют на антитромбоцитарную активность Кворекса нет.

Атенолол, нифедипин

Клинически значимого фармакодинамического взаимодействия с Кворексом не наблюдалось.

Фенобарбитал, циметидин и эстрогены

Совместное применение не оказывает существенного влияния на фармакодинамическую активность Кворекса.

Дигоксин, теофиллин

Одновременное применение Кворекса не влияет на фармакокинетику этих препаратов.

Антацидные средства

Не меняют степень абсорбции Кворекса.

Фенитоин, толбутамид и НПВС, которые метаболизируются с помощью цитохрома P_{450}2C9

Комбинированный прием с Кворексом может привести к повышению плазменных уровней указанных лекарственных средств, так как метаболит клопидогреля, карбоновая кислота, может подавлять активность цитохрома P_{450}2C9. Однако фенитоин и толбутамид можно с безопасностью применять одновременно с Кворексом.

Мочегонные, β-блокаторы, ингибиторы АПФ, антагонисты кальция, препараты, холестеринпонижающие средства, коронарные вазодилататоры, антидиабетические средства (в том числе инсулин), противоэпилептические средства и антагонисты GPIIb/IIIa Комбинированный прием с Кворексом не вызывает существенных в клиническом отношении нежелательных взаимодействий.

Особые указания

В связи с риском кровотечения и гематологических нежелательных эффектов, в случае появления в ходе лечения клинических симптомов, указывающих на кровотечение, необходимо контролировать картину периферической крови и/или провести другие соответствующие анализы. Также как и другие антитромбоцитарные препараты, Кворекс следует применять с осторожностью в случае больных, подверженных повышенному риску кровотечения, связанному с травмой, хирургическими или другими патологическими состояниями, а также в случае больных, находящихся на лечении АСК, гепарином, ингибиторами гликопротеина IIb/IIIa или нестероидными противовоспалительными средствами, в том числе ингибиторами ЦОГ-2. Необходимо тщательно контролировать наличие у больных признаков кровотечения, включая скрытое кровотечение, особенно, в первые недели лечения и/или после инвазивных процедур на сердце или хирургического вмешательства.

Если больному предстоит элективное хирургическое вмешательство, и противотромботический эффект временно нежелателен, за 7 дней до операции приём Кворекса следует прекратить. Перед любой операцией и приёмом любого нового лекарственного препарата больные должны предупреждать врачей и дантистов о том, что принимают Кворекс. Кворекс продлевает время кровотечения и должен применяться с осторожностью в случае больных с патологическими изменениями, предрасполагающими к кровотечению (особенно, желудочно-кишечному и внутриглазному).

Больных следует предупреждать о том, что при приёме Кворекса (одного или в комбинации с АСК) для остановки кровотечения может потребоваться больше времени, а также о том, что им следует сообщить своему лечащему врачу, если у них возникнет необычное (по локализации или продолжительности) кровотечение.

Очень редко, после применения Кворекса, а иногда после непродолжительной экспозиции, возможны случаи тромботической тромбоцитопенической пурпуры (ТТП), которая характеризуется тромбоцитопенией и микроангиопатической гемолитической анемией, сопровождающихся неврологическими изменениями, дисфункцией почек или лихорадкой. ТТП является потенциально смертельным состоянием, требующим немедленного лечения, включая плазмаферез.

Ввиду отсутствия данных, Кворекс нельзя рекомендовать в первые 7 дней после острого ишемического инсульта.

Кворекс содержит лактозу. Больным с редкими наследственными нарушениями переносимости галактозы, с дефицитом лактазы Лаппа и синдромом малабсорбции глюкозы и галактозы, этот препарат принимать нельзя.

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

Учитывая побочные действия лекарственного средства, следует соблюдать осторожность при управлении автомобилем и работой с потенциально опасными механизмами.

Передозировка

Симптомы - удлинение времени кровотечения с последующими осложнениями кровотечения.

Лечение: антидот фармакологической активности клопидогреля не найден. Если необходима быстрая коррекция удлинённого времени кровотечения, трансфузия тромбоцитов может остановить эффекты Кворекса.

Форма выпуска и упаковка

По 10 таблеток в контурной ячейковой упаковке из пленки поливинилхлоридной и фольги алюминиевой.

По 2 контурные ячейковые упаковки вместе с утвержденной 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

3 года

Не применять по истечении срока годности.

Условия отпуска из аптек

По рецепту

Производитель

АО «ХИМФАРМ», РЕСПУБЛИКА КАЗАХСТАН
г. Шымкент, ул. Рашидова, б/н, т/ф: 560882

Владелец регистрационного удостоверения
АО «Химфарм», РЕСПУБЛИКА КАЗАХСТАН

Адрес организации, принимающей на территории Республики Казахстан претензии от потребителей по качеству продукции (товара)
АО «Химфарм», г. Шымкент, РЕСПУБЛИКА КАЗАХСТАН, ул. Рашидова, б/н, т/ф: 560882
Номер телефона 7252 (561342). Номер факса 7252 (561342). Адрес электронной почты standart@santo.kz

Телмисартан в лечении артериальной гипертензии. Клинический разбор

Подзолков В.И., Тарзиманова А.И.
Первый Московский Государственный Медицинский Университет им. И.М. Сеченова, г. Москва

Артериальная гипертензия (АГ) остается одним из самых распространенных сердечно-сосудистых заболеваний и важнейшим фактором риска развития инфаркта миокарда (ИМ) и мозгового инсульта (МИ). Рост смертности от сердечно-сосудистых заболеваний и невысокая продолжительность жизни в России определяют высокую социальную значимость проблемы лечения АГ для нашей страны. В настоящее время АГ рассматривается как триггер сердечно-сосудистого континуума, в основе патогенеза которого важная роль принадлежит изменениям нейрогуморальных факторов, и, прежде всего, активации ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС) [1, 2].

В арсенале врача в настоящее время имеются три группы препаратов, способных блокировать активность РААС – ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (иАПФ), блокаторы рецепторов ангиотензина-II (БРА), прямой ингибитор ренина.

Блокаторы рецепторов ангиотензина-II

Блокаторы рецепторов ангиотензина-II в последнее десятилетие являются одним из основных классов лекарственных препаратов, применяемых в кардиологии.

К представителям этого класса относятся лозартан, эпросартан, кандесартан, валсартан, ирбесартан, телмисартан. БРА рассматриваются как препараты первого ряда, подходящие для стартовой терапии неосложненной АГ.

Выявленные в ходе последних клинических испытаний эффекты БРА позволили сформировать ряд новых показаний для использования этих препаратов, таких как хроническая сердечная недостаточность (ХСН), перенесенный ИМ, диабетическая нефропатия, протеинурия или микроальбуминурия, гипертрофия левого желудочка, фибрилляция предсердий, сахарный диабет, метаболический синдром, кашель при приеме иАПФ [1, 2].

Отличительной особенностью всех БРА является очень хороший профиль переносимости, позволяющий достичь высокой приверженности пациентов к долгосрочному лечению. Результаты множества рандомизированных клинических исследований неизменно показывают, что частота побочных эффектов при использовании препаратов этой группы даже в высоких дозировках крайне низка и сопоставима с плацебо [3].

В последнее время появились предложения подразделить БРА на два поколения [4]. Шесть из семи БРА, зарегистрированных в России, относятся к первому поколению и оказывают влияние только на РААС, блокируя AT_1-рецепторы. БРА второго поколения отличаются наличием двух механизмов действия (бифункциональностью): блокады РААС и влияния на рецептор активатора пролиферации пероксисом типа γ (Peroxisome proliferator-activated receptor-γ, PPAR- γ).

Родоначальник второго поколения БРА – телмисартан (микардис), первый и единственный из сартанов второго поколения, разрешенный в настоящее время для лечения больных с сердечно-сосудистыми заболеваниями. Телмисартан – один из наиболее известных и хорошо изученных препаратов этой группы с широким спектром действия и доказанными органопротективными свойствами, что позволяет применять его для лечения больных с высоким и очень высоким риском развития сердечно-сосудистых осложнений. Механизм действия препарата связан с избирательной блокадой AT_1-рецепторов. Препарат обладает высоким се-

лективным сродством к подтипу AT_1-рецепторов ангиотензина-II. Телмисартан снижает уровень альдостерона в плазме крови, при этом не ингибирует ренин плазмы крови и АПФ. По сравнению с другими БРА телмисартан обладает высокой биодоступностью и самым продолжительным временем полувыведения [4].

Телмисартан получен из активного метаболита лозартана (EXP-3174) путем замещения липофильной бензимидазольной группы на имидазольный компонент. Благодаря этому замещению телмисартан является наиболее липофильным среди всех БРА, и, следовательно, лучше всего проникает в ткани. Препарат быстро всасывается из пищеварительного тракта, абсолютная биодоступность составляет в среднем 50%. После приема внутрь пиковая концентрация телмисартана в плазме крови (C_{max}) достигается через 0,5-1 ч. Период полувыведения препарата составляет более 20 ч, что является самым высоким показателем среди всех БРА. Стабильная концентрация в плазме достигается после 5-7 дней приема, при этом кумуляция препарата после длительного лечения маловероятна [5].

В настоящее время накоплено множество данных, подтверждающих высокую антигипертензивную эффективность телмисартана. Наиболее масштабным исследованием по оценке эффективности телмисартана стало исследование ONTARGET (The Ongoing Telmisartan Alone and in combination with Ramipril Global Endpoint Trial) [6]. В исследовании проводилась оценка влияния телмисартана, рамиприла и их комбинации на частоту сердечно-сосудистых событий у пациентов с высоким риском. Общее количество больных, включенных в исследование, составило более 25 тыс пациентов, длительность наблюдения – 56 мес [6]. Первичными конечными точками в исследовании были: смерть от сердечно-сосудистых причин, инфаркт миокарда, инсульт и госпитализация в связи с сердечной недостаточностью.

Частота сердечно-сосудистых событий в группе телмисартана была сопоставима с таковой в группе рамиприла (16,7% и 16,5%, соответственно). При этом, отмечалось значимое уменьшение числа случаев ангионевротического отека и сухого кашля при приеме телмисартана по сравнению с рамиприлом [6].

Исследование TRANSCEND (Telmisartan Randomised Assessment Study in ACE intolerant subjects with cardiovascular Disease) было специально организовано для изучения эффективности телмисартана у больных высокого риска, которые не могут принимать иАПФ из-за развития побочных эффектов препаратов [7]. Конечными точками в исследовании TRANSCEND были: смерть от сердечно-сосудистых причин, ИМ, инсульт и госпитализация по поводу ХСН. Результаты исследования показали, что в группе телмисартана частота неблагоприятных событий составила 15,7% и была достоверно ниже, чем в группе плацебо – 17,0%. Телмисартан продемонстрировал высокую эффективность в снижении сердечно-сосудистой смертности у больных высокого риска с непереносимостью иАПФ [7].

Гипертрофия миокарда левого желудочка (ГМЛЖ) является независимым фактором риска у больных АГ. В исследовании TRANSCEND было доказано, что при приеме телмисартана у больных АГ наблюдалось достоверно значимое снижение индекса массы миокарда ЛЖ. Результаты исследования подтверждают целесообразность использования БРА не только у больных с АГ и ГМЛЖ для регресса массы миокарда левого желудочка, но и для профилактики ГМЛЖ у пациентов с высоким сердечно-сосудистым риском [7].

Телмисартан считается одним из наиболее изученных препаратов из группы БРА в отношении возможностей нефропротекции у больных АГ и СД. В одном из первых рандомизированных исследований DETAIL (Diabetics Exposed to Telmisartan and EnalaprIL) проводилось сравнение способности телмисартана и эналаприла предупреждать развитие диабетической нефропатии у больных мягкой и умеренной АГ и СД 2 типа [8]. Прогрессирование диабетической нефропатии оценивали по прямому измерению скорости клубочковой фильтрации. Период наблюдения за пациентами составил 5 лет. Результаты исследования DETAIL обнаружили выраженный нефропротективный эффект при приеме телмисартана. Частота побочных эффектов при приеме телмисартана была значительно ниже по сравнению с эналаприлом [8].

В исследовании VIVALDI (investigate the efficacy of telmisartan versus VALsartan in hypertensive type 2 DIabetic patients with overt nephropathy) изучалась способность телмисартана и валсартана уменьшать протеинурию у больных СД. Оба препарата практически одинаково уменьшали экскрецию белка у обследуемых пациентов, однако в группе валсартана достоверно чаще требовалось добавление к терапии второго антигипертензивного препарата из-за недостаточного снижения АД [9]. В исследовании AMADEO (A comparison of telMisartan versus losArtan in hypertensive type 2 DiabEtic patients with Overt nephropathy) телмисартан достоверно эффективнее лозартана предотвращал прогрессирование протеинурии у больных АГ с СД 2 типа [10].

Исследование INNOVATION (INcipieNtto OVert: Angiotensin II receptor blocker, Telmisartan,

Investigation On type 2 diabetic Nephropathy) продемонстрировало, что телмисартан в дозе 40 мг/сут у больных СД способен предотвращать прогрессирование микроальбуминурии в протеинурию [11]. У 21,2% и 12,8% пациентов, принимавших телмисартан в дозах 80 и 40 мг в сутки соответственно, микроальбуминурия регрессировала. При этом ренопротективный эффект имел место и у пациентов с исходно нормальным уровнем АД [11]. Данный факт в очередной раз доказывает дополнительные нефропротективные механизмы телмисартана, напрямую не связанные с его гипотензивным эффектом.

В многочисленных исследованиях продемонстрировано, что PPAR-γ рецепторы играют важную роль в процессах атерогенеза. Препараты, повышающие активность этих рецепторов, могут существенно увеличивать чувствительность к инсулину, уменьшать уровень триглицеридов и снижать риск атеросклероза. Наиболее эффективные агонисты PPAR-γ-рецепторов – тиазолидиндионы были одобрены для лечения СД 2 типа, однако у препаратов были выявлены побочные эффекты в виде задержки жидкости и увеличения риска сердечно-сосудистых осложнений при лечении больных СД. Телмисартан занимает особое место внутри класса БРА благодаря двум механизмам действия: селективному блокированию AT_1-рецепторов и частичной активации PPAR-γ-рецепторов. В результате телмисартан оказывает выраженное антигипертензивное действие и улучшает метаболические показатели при отсутствии побочных эффектов, присущих тиазолидиндионам. В исследовании PRoFESS было доказано наличие у телмисартана истинных антидиабетических свойств. Применение телмисартана снижало риск развития СД 2 типа на 16% у пациентов с высоким риском сердечно-сосудистых событий [12].

Таким образом, телмисартан представляет собой эффективный антигипертензивный препарат. Благодаря двум механизмам действия: селективному блокированию AT_1-рецепторов и частичной активации PPAR-γ-рецепторов телмисартан можно отнести к приоритетным препаратам класса БРА для лечения пациентов с метаболическим синдромом [4].

Клинический случай

Рассмотрим случай пациента М., 54-х лет, который обратился в клинику с жалобами на снижение памяти, раздражительность, ощущение шума в ушах, головные боли в затылочной области на фоне повышения АД до 170/100 мм рт.ст.

Профессиональных вредностей у пациента нет, он не курит и не злоупотребляет алкоголем. Бытовые условия удовлетворительные, физическая активность низкая.

Из анамнеза заболевания известно, что с 2005 г. у пациента начала увеличиваться масса тела, и к 2008 г. прибавка в весе составила 10 кг. С 2009 г. пациент стал отмечать головную боль в затылочной области при переутомлении, при этом отмечено повышение АД до 150/90 мм рт.ст. Однако пациент за медицинской помощью не обращался и не лечился. В течение последующих 2 лет интенсивность и частота головной боли продолжали нарастать, а цифры АД достигали 160/100 мм рт.ст. В 2011 г. пациент обратился к врачу, был назначен эналаприл в суточной дозе 10 мг. На фоне приема эналаприла состояние улучшилось, головные боли регрессировали. Однако через 2 нед приема препарата появился сухой надсадный кашель, который пациент связал с приемом эналаприла. Пациент самостоятельно отменил эналаприл, за медицинской помощью больше не обращался, антигипертензивные препараты не принимал. В течение последних 6 мес беспокоят раздражительность, снижение памяти, шум в ушах.

При физическом исследовании рост пациента составил 173 см, вес 100 кг, индекс массы тела 33,4 кг/м^2, окружность талии – 110 см, окружность бедер – 120 см, а соотношение объема талии к объему бедер >0,9, что свидетельствует об абдоминальном типе ожирения, который, как правило, сочетается с метаболическими нарушениями.

По результатам лабораторно-инструментального обследования изменений в результатах клинических анализов крови и мочи не выявлено.

В биохимическом анализе крови обнаружены повышение уровня общего холестерина (268 мг/дл), триглицеридов (195 мг/дл), липопротеидов низкой плотности (119 мг/дл) и нормальный уровень липопротеидов высокой плотности (43 мг/дл). Учитывая нарушения липидного обмена, выявленные у пациента, можно говорить о дислипидемии 2б типа.

При проведении глюкозотолерантного теста зарегистрированы повышение показателей глюкозы и

Таблица 1. **Динамика показателей глюкозотолерантного теста**

Показатель	Натощак		Через 120 мин после приема 75 г глюкозы внутрь	
	Исходно	Через 24 нед	Исходно	Через 24 нед
Глюкоза, мг/дл	90	95	126	148 (↑)
С-пептид, нг/мл	2,7	3,5 (↑)	5,2	6,1 (↑)

↑ —превышение референтных значений

С-пептида, что характерно для нарушения толерантности к углеводам (табл. 1).

Результаты суточного мониторирования АД (табл. 2, рис. 1) подтвердили наличие артериальной гипертензии. Среднее систолическое АД (САД) за сутки составило 141 мм рт.ст. (дневное САД – 147 мм рт.ст.), диастолическое АД (ДАД) – 94 мм рт.ст., что превысило нормальные значения. Отмечена тенденция к повышению степени ночного снижения САД, что может свидетельствовать о нарушении суточного ритма САД (over-dipper).

По данным эхокардиографии у пациента выявлены признаки гипертрофии левого желудочка: толщина межжелудочковой перегородки (МЖП) 12 мм, толщина задней стенки левого желудочка (ЗС ЛЖ) 12 мм. Фракция выброса левого желудочка 61%.

Таким образом, у пациента выявлены следующие компоненты метаболического синдрома: артериальная гипертензия, нарушение толерантности к глюкозе, дислипидемия и абдоминальное ожирение.

На основании полученных данных можно сформулировать диагноз:

Артериальная гипертензия 2 стадии, 2 степени, высокого риска. Ожирение 3 степени. Дислипидемия. Нарушение толерантности к глюкозе.

Описанный клинический случай демонстрирует классическое проявление АГ с высоким риском сердечно-сосудистых событий. При назначении иАПФ (эналаприла) у больного отмечалось появление сухого кашля – одного из побочных эффектов препаратов этой группы. У больного с метаболическим синдромом, высоким риском сердечно-сосудистых событий и непереносимостью иАПФ препаратом выбора являются БРА.

Пациенту было назначено следующее лечение:

- Диета с пониженным содержанием поваренной соли, животных жиров, легко усваиваемых углеводов и увеличенным потреблением клетчатки.
- Телмисартан 40 мг однократно в сутки.

На фоне проводимой терапии состояние пациента значительно улучшилось: головные боли регрессировали, улучшилось общее самочувствие. Для оценки эффективности терапии было проведено повторное суточное мониторирование АД на фоне лечения телмисартаном 40 мг в сутки. Результаты повторного исследования через 24 нед подтвердили достижение целевых значений и нормализацию суточного профиля АД (табл. 2, рис. 1). Через 24 нед лечения телмисартаном отмечалось снижения уровня триглицеридов, общий холестерин – 240 мг/дл, ЛПВП – 45 мг/дл, ЛПНП – 116 мг/дл, триглицериды – 150 мг/дл нормализация показателей глюкозотолерантного теста.

Таблица 2. **Результаты суточного мониторирования АД (СМАД) исходно и через 24 нед лечения**

Показатель	Исходно	Через 24 недели
САДсут, мм рт.ст.	141	118
САДдень, мм рт.ст.	147	124
САДночь, мм рт.ст.	121	109
СИ САД, %	21	12
ДАДсут, мм рт.ст.	88	65
ДАДдень, мм рт.ст.	94	69
ДАДночь, мм рт.ст.	77	59
СИ ДАД, %	19	14

САД —систолическое АД, ДАД —диастолическое АД, СИ —суточный индекс

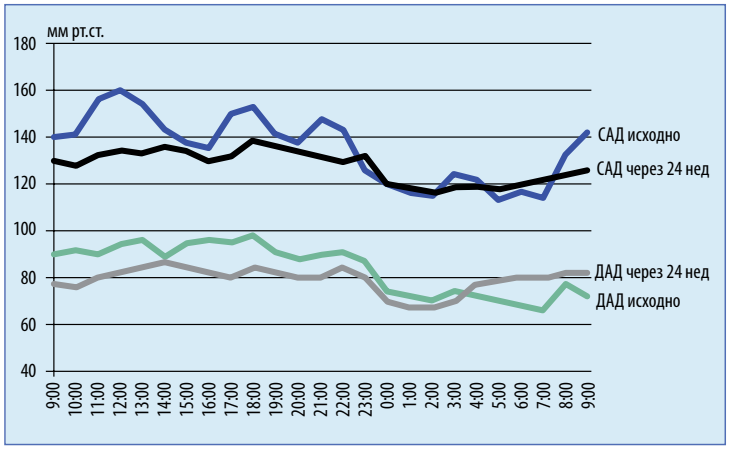


Рисунок 1. *Значения САД и ДАД по результатам СМАД исходно и через 24 нед лечения*

Заключение

В заключение хотелось бы отметить, что телмисартан обеспечивает органопротекцию на различных этапах сердечно-сосудистого континуума и улучшает прогноз жизни больных АГ. Согласно последним рекомендациям ВНОК и РМАО по диагностике и лечению АГ назначение телмисартана показано у пациентов с высоким и очень высоким риском развития сердечно-сосудистых осложнений даже при высоком нормальном АД (табл. 1) [2].

Данные пациента были изменены, все совпадения являются случайными. ■

Список литературы находится в редакции

Публикуется с разрешения Администрации журнала «Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии», www.rpcardio.ru, www.rpcardio.com

Рекомендации Европейского общества кардиологов (ESC) по диагностике и лечению острой и хронической сердечной недостаточности

Авторы/члены рабочей группы: John J.V. McMurray (Chairperson) (UK), Stamatis Adamopoulos (Greece) и др., Комитет Европейского общества кардиологов по практическим руководствам: Jeroen J. Bax (CPG Chairperson) (The Netherlands), Helmut Baumgartner (Germany) и др., Обозреватели: Theresa McDonagh (CPG Co-Review Coordinator) (UK), Udo Sechtem (CPG Co-Review Coordinator) (Germany), Luis Almenar Bonet (Spain) и др.

2. Введение

Цель данной работы состоит в представлении практических, основанных на доказательствах рекомендаций в отношении диагностики и лечения сердечной недостаточности (СН). Принципиальные изменения по сравнению с рекомендациями 2008 года относятся к следующим моментам:

1. Расширение показаний к применению антагонистов минералокортикоидных (альдостероновых) рецепторов (АМР).
2. Новое показание к применению ингибитора синусового узла ивабрадина.
3. Расширение показаний к проведению кардиальной ресинхронизирующей терапии (КРТ).
4. Новые данные о роли коронарной реваскуляризации при СН.
5. Осознание все более частого применения вентрикулярных вспомогательных устройств.
6. Разработка транскатетерных вмешательств на клапанах.

Также произошли изменения структуры и формата рекомендаций. Терапевтические рекомендации теперь приведены в виде таблиц, где представлены лечебные эффекты со степенью и уровнем доказательности; в случае хронической СН, связанной с систолической дисфункцией левого желудочка (ЛЖ), рекомендации фокусируются на смертности и морбидности. Представлены подробные резюме ключевых доказательств, поддерживающих рекомендуемые методы лечения. В отношении более важных болезньмодифицирующих препаратов и диуретиков предлагаются практические рекомендации по применению. По возможности, с целью избежать излишне объемного изложения, представлены ссылки на релевантные рекомендации, консенсусы публикации. Все таблицы следует рассматривать в сочетании с сопровождающим их текстом, а не изолированно.

3. Определение и диагноз

Сердечную недостаточность можно определить как нарушение структуры и функции сердца, приводящее к неспособности последнего доставлять кислород со скоростью, соответствующей потребностям тканей, несмотря на нормальные показатели давлений наполнения (или только за счет повышенных показателей). В данном руководстве СН в клиническом отношении определяют как синдром, при котором у пациентов отмечаются типичные симптомы (отдышка, отек в области лодыжек и утомляемость) и признаки (повышение венозного давления в яремных венах, хрипы в легких и смещение верхушечного толчка), обусловленные нарушением структуры и функции сердца. Диагностика СН бывает трудной (см. раздел 3.6). Многие симптомы СН неспецифичны и потому имеют ограниченную диагностическую ценность. Многие симптомы СН возникают в результате задержки натрия и воды и быстро разрешаются на фоне терапии диуретиками, и потому их может не быть у пациентов, которые получают эти препараты. Поэтому выявление основной кардиальной причины СН – ключевой момент диагностики (см. раздел 3.6). Это обычно патология сердечной мышцы, приводящая к систолической вентрикулярной дисфункции. Но нарушения диастолической функции, функции клапанов, пери- и эндокарда, ритма сердца и проводимости тоже могут быть причиной развития СН, причем несколько нарушений могут сосуществовать (см. раздел 3.5). Выявление лежащей в основе СН кардиальной патологии также критически важно ввиду терапевтических моментов, так как точный патологический диагноз определяет специфическое лечение (например, хирургические интервенции при патологии клапанов, специфическая фармакотерапия при систолической дисфункции ЛЖ и др.).

3.2. Термины, связанные с фракцией выброса левого желудочка

Основные термины, применяющиеся для описания СН, историчны и связаны с измерением фракции выброса ЛЖ (ФВЛЖ). С математической точки зрения последняя является ударным объемом (который составляет разницу между конечнодиастолическим и конечносистолическим объемом), поделенным на конечнодиастолический объем. У пациентов со сниженной сократимостью и опорожнением ЛЖ (систолической дисфункцией) ударный объем поддерживается за счет повышения конечнодиастолического объема (в связи с дилатацией ЛЖ), то есть сердце выбрасывает меньшую фракцию большего объема. Чем более выражена диастолическая дисфункция, тем в большей степени снижается ФВ по сравнению с нормальной и в целом больше возрастают конечнодиастолический и конечносистолический объемы.

ФВ считают важным показателем при СН не только в связи с его прогностической значимостью (чем меньше ФВ, тем хуже выживаемость), но и потому, что в большинстве клинических исследований отбор пациентов проводили на основании ФВ, которую определяют с помощью радионуклидных методов и эхокардиографии. В большинство исследований с участием пациентов с СН и сниженной ФВ (CHREF), или «систолической СН», включали лиц с ФВ≤35% и только при терапии этих пациентов на сегодняшний день были показаны эффективные методы лечения.

В другие недавние клинические исследования включали пациентов с СН и ФВ>40-45% и отсутствием иных патологических причин со стороны сердца (таких как патология клапанов или перикарда). У некоторых из этих пациентов не было вполне нормальной ФВ (таковой обычно считают показатель, превышающий 50%) или не отмечено значимого снижения систолической функции. Поэтому для обозначения этих пациентов ввели термин «СН с сохраненной ФВ» (CHPEF). Пациенты с СН в пределах 35-50% составляют, таким образом, «серую зону» и страдают мягкой систолической дисфункцией. Диагноз CHPEF более сложен по сравнению с CHREF, так как он в значительной степени является диагнозом исключения, то есть сначала следует исключить потенциальные некардиальные причины симптомов, такие как анемия или хроническая патология легких (табл. 1). Обычно у этих пациентов не отмечают расширения сердца, и у многих из них имеется увеличение толщины стенки ЛЖ и размера левого предсердия (ЛП). У большинства имеются признаки диастолической дисфункции (см. раздел 4.1.2), которая, как правило, рассматривается как возможная причина СН у этих пациентов (отсюда термин «диастолическая СН»).

Важно отметить, что величина ФВ и ее нормальный диапазон зависят от используемой техники визуализации, метода анализа и оператора. Другие, более чувствительные тесты определения систолической функции позволяют выявить патологические нарушения у лиц с сохраненной или даже нормальной ФВ (см. раздел 4.1.1), делая, таким образом, более предпочтительным термин «сохраненная или сниженная ФВ» перед «сохраненная или сниженная систолическая функция».

Таблица 1. **Диагностика сердечной недостаточности**

Для постановки диагноза CH-REF необходимы три условия:
1. Типичные симптомы СН. 2. Типичные признаки СН. 3. Снижение ФВЛЖ
Для постановки диагноза CH-PEF необходимы следующие условия:
1. Типичные симптомы СН. 2. Типичные признаки СН. 3. Нормальная или лишь умеренно сниженная ФВЛЖ и отсутствие дилатации ЛЖ. 4. Релевантная структурная патология сердца (гипертрофия ЛЖ/увеличение левого предсердия) и/или диастолическая дисфункция (см. раздел 4.1.2)

Примечание: *признаки могут отсутствовать на ранних стадиях СН (особенно при CH-PEF) и у пациентов, получающих диуретики.*

3.3. Термины, относящиеся к течению сердечной недостаточности

Термины, которыми обозначают различные типы СН, могут вводить в заблуждение. Как было отмечено выше, в этих рекомендациях термин СН применяют для описания синдрома, который градуируют в соответствии с функциональной классификацией New York Heart Association (NYHA; см. раздел 3.4 и табл. 2), хотя и на фоне лечения симптомы могут регрессировать. В этих рекомендациях пациента, у которого никогда не отмечалось типичных признаков и симптомов СН, обозначают как пациента с асимптомной систолической дисфункцией ЛЖ (вне зависимости от кардиальной причины ее развития). Обычно говорят, что пациенты, у которых наблюдается СН в течение определенного времени, страдают хронической СН. СН у пациентов с симптомами и признаками, которые в целом на фоне лечения остаются неизменными в течение хотя бы месяца, называют стабильной. Если состояние пациента со стабильной хронической СН ухудшается, то говорят о декомпенсации, причем она может развиваться внезапно, то есть остро, что обычно приводит к госпитализации – событию значительной прогностической важности. Впервые появившаяся (de novo) СН может развиваться остро, например, вследствие инфаркта миокарда (ИМ) или подострым (постепенным) образом, часто в течение неопределенного периода времени, и может персистировать или разрешаться (тогда пациенты становятся ком-

пенсированными). Хотя у таких пациентов симптомы и признаки могут разрешиться, а вызвавшая их кардиальная причина и риск повторной декомпенсации могут сохраняться. Иногда причиной СН может быть состояние, которое разрешается полностью (например, острый вирусный миоперикардит). У некоторых других пациентов, в частности, страдающих идиопатической дилатационной кардиомиопатией, можно добиться значительного или полного восстановления на фоне современной болезньмодифицирующей терапии, включающей ингибитор ангиотензинпревращающего фермента (ИАПФ), β-блокатор и антагонист минералокортикоидных рецепторов. «Застойная СН» – термин, который до сих пор еще используется, особенно в Соединенных Штатах, и может обозначать острую или хроническую СН с признаками застоя (задержка натрия и воды). Застойные симптомы в отличие от других симптомов СН могут разрешаться на фоне терапии диуретиками. Большинство этих терминов или даже все могут быть правильно применимы к одному и тому же пациенту в различные периоды времени в зависимости от стадии заболевания.

3.4. Терминология, связанная с тяжестью симптомов сердечной недостаточности

Для отбора пациентов, а также последующей оценки эффективности лечения почти во всех рандомизированных исследованиях по проблеме СН применяли функциональную классификацию NYHA (табл. 2). Согласно последней у пациентов, относящихся к 1-му классу, нет симптомов, обусловленных патологией сердца, а те пациенты, которые относятся к 2, 3 и 4-му классам, имеют мягкие, умеренные и тяжелые симптомы соответственно.

Тем не менее представляется важным то, что выраженность симптомов плохо коррелирует с вентрикулярной функцией, и что, несмотря на четкую взаимосвязь тяжести симптомов и выживаемости, у пациентов с мягкими симптомами все равно имеет место относительно высокий абсолютный риск госпитализации и смерти. Симптомы могут быстро меняться; например, у стабильного пациента с мягко выраженными симптомами может внезапно развиться отдышка в покое в связи с аритмией, и, таким образом, состояние пациента с острым отеком легких и NYHA-4 может быстро улучшиться на фоне терапии диуретиками. Усугубление симптомов указывает на повышенный риск госпитализации и смерти и является показанием к немедленным действиям. Очевидно, что влияние на симптомы (желательно до состояния полного их отсутствия – асимптоматичности) – одна из двух ключевых целей лечения СН (вторая состоит в снижении морбидности, в частности госпитализаций, и смертности).

Классификацию Killip можно применять для описания тяжести состояния пациента в острой ситуации после ИМ.

3.5. Эпидемиология, этиология, патофизиология и естественное течение сердечной недостаточности

В развитых странах примерно 1-2% взрослого населения страдает СН, причем среди лиц в возрасте 70 лет и старше этот показатель возрастает до ≥10%. Существует много причин СН, которые отличаются в разных частях мира. По крайней мере половина пациентов страдают СН со сниженной ФВ (то есть CHREF). HFREF с точки зрения патофизиологии и лечения – наиболее понятный вариант СН, находящийся в центре внимания настоящих рекомендаций. Ишемическая болезнь сердца (ИБС) является причиной примерно 2/3 случаев систолической СН, хотя такие факторы как артериальная гипертензия (АГ) и сахарный диабет (СД) имеют значение во многих случаях. Существует много других причин систолической СН, которые, в частности, включают вирусные инфекции (как диагностированные, так и протекавшие незамеченными), злоупотребление алкоголем, химиотерапию (например, доксорубицином или трастузумабом), а также дилатационную идиопатическую кардиомиопатию (хотя этиология последней считается неизвестной, некоторые случаи имеют генетическую основу).

Эпидемиология и этиология CHPEF представляются отличными от CHREF. Пациенты с CHPEF обычно старше и чаще являются женщинами с ожирением, чем лица с CHREF. Они с меньшей вероятностью страдают ИБС и с большей АГ и фибрилляцией предсердий (ФП). Прогноз при CHPEF лучше, чем при CHREF (см. далее).

Таблица 2. **Функциональная классификация NYHA, основывающаяся на тяжести симптомов и физической активности**

Класс 1	Нет ограничений в физической активности. Обычные нагрузки не вызывают избыточной отдышки, усталости или сердцебиения
Класс 2	Незначительное ограничение физической активности. Комфортно в покое, но обычная физическая активность вызывает чрезмерную отдышку, усталость или сердцебиение
Класс 3	Заметное ограничение физической активности. Комфортно в состоянии покоя, физическая активность, даже менее интенсивная, чем обычная, приводит к избыточной отдышке, усталости или сердцебиению
Класс 4	Любая физическая активность вызывает дискомфорт. Симптомы могут присутствовать в состоянии покоя. При любой физической активности дискомфорт увеличивается

При систолической дисфункции ЛЖ изменения, происходящие в выживших кардиомиоцитах и внеклеточном матриксе после повреждения миокарда (например, инфарцирования), приводят к патологическому ремоделированию желудочка с дилатацией и нарушением сократимости, одним из признаков которого является снижение ФВ. Нелеченую систолическую дисфункцию характеризует прогрессирование этих изменений с течением времени – еще большее расширение ЛЖ и снижение ФВ, даже несмотря на возможное бессимптомное течение на начальном этапе. Полагают, что прогрессирование происходит за счет двух механизмов. Первый состоит в развитии дальнейших событий, ведущих к гибели миоцитов (например, повторный ИМ). Второй – в системной реакции, обусловленной снижением систолической функции, в частности, нейрогуморальной активацией. Ключевыми нейрогуморальными системами, которые активируются при СН, являются ренинангиотензинальдостероновая (РААС) и симпатическая нервная. Кроме дальнейшего повреждения сердечной мышцы, эти системные ответы оказывают негативное влияние на сосуды, почки, мышцы, костный мозг, легкие и создают, таким образом, порочный круг, лежащий в основе многих клинических признаков синдрома СН, включая электрическую нестабильность миокарда. Прерывание этих двух ключевых процессов является основой эффективного лечения СН.

С клинической точки зрения упомянутые изменения связаны с появлением симптомов и дальнейшим прогрессированием, что приводит к снижению качества жизни, функциональных способностей, развитию эпизодов явной декомпенсации, требующих госпитализации (которые часто повторяются и дорого обходятся системе здравоохранения). Это и является причиной преждевременной смерти в связи с насосной недостаточностью или вентрикулярной аритмией. Ограниченный функциональный резерв таких пациентов также зависит от сокращения предсердий, синхронного сокращения ЛЖ и нормального взаимодействия между желудочками. Интеркуррентные события (например, ФП или изменение проводимости, такие как блокада левой ножки пучка Гиса), нарушающие какой-либо из упомянутых процессов, или дополнительная гемодинамическая нагрузка на ослабленное сердце (например, анемия) могут приводить к острой декомпенсации.

Таблица 3. **Симптомы и признаки типичной сердечной недостаточности**

Симптомы	Признаки
Типичные	Более специфичные
Отдышка	Повышение венозного давления в яремной вене
Ортопноэ	Гепатоюгулярный рефлюкс
Пароксизмальное ночное диспноэ	Третий сердечный тон (ритм галопа)
Снижение толерантности к физическим нагрузкам	Смещение верхушечного толчка кнаружи
Утомляемость, усталость, более длительное восстановление после физических нагрузок	Сердечные шумы
Отек лодыжек	
Менее типичные	Менее специфичные
Ночной кашель	Периферические отеки (лодыжек, крестцовой области, мошонки)
Свистящее дыхание	Легочная крепитация
Повышение массы (более 2 кг/нед)	Снижение воздушности и тупость при перкуссии основания легких (плевральный выпот)
Снижение массы (при далеко зашедшей СН)	Тахикардия
Ощущение вздутия	Нерегулярный пульс
Потеря аппетита	Тахипноэ (более 16 дыхательных движений в минуту)
Нарушение сознания (особенно у пожилых)	Гепатомегалия
Депрессия	Асцит
Сердцебиение	Кахексия
Синкопальные состояния	

До 1990-х годов – современной эры лечения – 60-70% пациентов умирали в течение 5 лет от момента постановки диагноза; госпитализации в связи с прогрессированием симптомов были частыми и повторяющимися, что приводило к эпидемическим показателям в связи с СН во многих странах. Эффективное лечение позволило улучшить эти показатели: так, относительная частота госпитализаций за последние годы снизилась на 30-50%; смертность снизилась в меньшей степени, но значимо.

3.6. Диагноз сердечной недостаточности

3.6.1. Симптомы и признаки

Диагноз СН может быть трудным, особенно на ранних стадиях. И хотя появление симптомов приводит пациентов к врачу, многие из симптомов СН неспецифичны (табл. 3), и потому не помогают отличить СН от других нарушений. Симптомы, которые более специфичны (ортопноэ и пароксизмальное ночное диспноэ), встречаются реже, особенно у пациентов с мягко выраженными симптомами, и потому являются нечувствительными.

Многие признаки СН связаны с задержкой натрия и воды, и потому неспецифичны. Причины появления периферических отеков разнообразны, и этот симптом неспецифичен. Признаки, обусловленные задержкой натрия и воды (например, периферические отеки), быстро разрешаются на фоне терапии диуретиками (и потому эти симптомы могут отсутствовать у лиц, получающих подобные препараты, что затрудняет диагностическую оценку). Более специфичные признаки, такие как повышенное давление в яремной вене и смещение верхушечного толчка, выявить сложнее, они менее воспроизводимы (согласие между врачами, обследующими одного и того же пациента, может быть плохим).

Выявление и интерпретация симптомов и признаков может быть особенно трудной у пациентов, страдающих ожирением, у пожилых и лиц с хронической патологией легких.

Анамнез также является важным моментом. СН редко встречается у лиц, у которых в анамнезе отсутствуют указания на релевантное повреждение миокарда (потенциальные причины повреждения сердца); и напротив, некоторые состояния, в частности, перенесенный ИМ, в значительной степени повышают вероятность СН у пациентов с соответствующими симптомами и признаками. Эти моменты подчеркивают необходимость получения объективных доказательств структурной и функциональной патологии сердца, которые могли бы быть причиной развития симптомов с тем, чтобы подтвердить диагноз СН (см. далее).

Когда диагностирована СН, важно установить этиологию, в частности, специфические корригируемые причины. Симптомы и признаки важны при мониторинге ответа на терапию и состояния. Персистенция симптомов, несмотря на лечение, обычно свидетельствует о необходимости назначения дополнительной терапии, и прогрессирование симптомов – серьезный момент (который сопряжен с повышенным для пациента риском госпитализации и смерти), предполагающий немедленное внимание врача.

3.6.2. Общие диагностические тесты при подозрении на сердечную недостаточность

В свете трудностей относительно градации доказательных данных диагностических тестов все рекомендации представлены на уровне С.

3.6.3. Обязательные инициальные исследования: эхокардиография, электрокардиография и лабораторные тесты

Эхо и электрокардиография (ЭхоКГ, ЭКГ) являются наиболее полезными тестами у пациентов с подозрением на СН. ЭхоКГ позволяет быстро получить информацию об объеме камер сердца, систолической и диастолической функциях, толщине стенок и функции клапанов. Эти данные имеют критическое значение при решении вопроса о необходимом лечении (ингибитор АПФ и β-блокатор при систолической дисфункции или после операции в связи с аортальным стенозом). ЭхоКГ подробно обсуждается далее (см. раздел 4). ЭКГ позволяет оценить сердечный ритм и проведение – имеется ли синоатриальная патология, атриовентрикулярная блокада или нарушение внутрижелудочковой проводимости (табл. 4). Эти данные также важны при назначении терапии (контроль ритма и антикоагулянтная терапия при ФП, пейсинг при брадикардии, кардиальная ресинхронизирующая терапия при блокаде левой ножки пучка Гиса и др.) (подробно см. раздел 9.2). ЭКГ позволяет также выявить признаки гипертрофии ЛЖ и Qволны (указывающие на гибель жизнеспособной сердечной мышцы), что дает возможные указания на этиологию СН. СН крайне маловероятна (вероятность <2%) у пациентов с острыми симптомами и абсолютно нормальной ЭКГ. У пациентов, симптомы которых развились не остро, нормальные данные ЭКГ обладают несколько меньшей негативной предиктивной силой (вероятность менее 10-14%).

Данные, полученные благодаря этим двум методам диагностики, позволят установить первичный рабочий диагноз и определить план лечения у большинства пациентов. Рутинные биохимические и гематологические тесты также важны как для оценки возможности безопасной блокады РААС (функция почек и уровень калия), так и для исключения анемии (которая может маскировать СН или усугублять ее); они дают и другую полезную информацию (см. раздел 3.6.6).

В целом другие тесты необходимы лишь в ситуациях, когда диагноз остается неясным (например, если данные ЭхоКГ недостаточны, кардиальная причина нетипична или есть подозрения на некардиальные причины состояния), или если показаны другие исследования для уточнения патологии сердца (перфузионная визуализация или ангиография при подозрении на ИБС, либо эндомиокардиальная биопсия при некоторых инфильтративных болезнях миокарда). Специфические тесты детально обсуждаются в разделах 4 и 5.

Таблица 4. **Наиболее частые патологические нарушения на ЭКГ при сердечной недостаточности**

Нарушение	Причины	Действия
Синусовая тахикардия	Декомпенсированная СН, анемия, лихорадка, гипертиреоз	Клиническая оценка и лабораторные тесты
Синусовая брадикардия	β-блокада, дигоксин, ивабрадин, верапамил, дилтиазем; антиаритмики; гипотиреоз: синдром слабого синуса	Пересмотреть назначения, провести лабораторные тесты
Предсердная тахикардия/ трепетание/фибрилляция	Гипертиреоз, инфекция, патология митрального клапана: декомпенсация СН, инфаркт	Замедлить AV-проведение, антикоагуляция, фармакологическая кардиоверсия, электрическая кардиоверсия, катетерная абляция
Вентрикулярные аритмии	Ишемия, инфаркт, кардиомиопатия, миокардит, гипокалиемия, гипомагниемия: передозировка препаратов Digitalis	Лабораторные тесты: тест с физической нагрузкой, исследования, направленные на оценку перфузии и жизнеспособности миокарда, коронарная ангиография, электрофизиологические исследования, имплантация кардиовертера-дефибриллятора
Ишемия/ИМ	Ишемическая болезнь сердца	ЭхоКГ, тропонины, исследования, направленные на оценку перфузии и жизнеспособности миокарда, коронарная ангиография, реваскуляризация
Q-волны	Инфаркт, гипертрофическая кардиомиопатия, блокада левой ножки пучка Гиса, превозбуждение (pre-excitation)	ЭхоКГ, тропонины. исследования, направленные на оценку перфузии и жизнеспособности миокарда, коронарная ангиография
Гипертрофия левого желудочка	Артериальная гипертензия, патология аортального клапана, гипертрофическая кардиомиопатия	ЭхоКГ, магнитно-резонансная визуализация сердца
AV-блокада	Инфаркт, токсичность препаратов, миокардит, саркоидоз, генетические кардиомиопатии (ламинопатия, десминопатия), болезнь Лайма	Пересмотреть назначения, провести оценку на предмет системной патологии: семейный анамнез/генетическое тестирование. Может быть показана имплантация пейс-мейкера или кардиовертера-дефибриллятора
Низкий вольтаж QRS	Ожирение, эмфизема, перикардиальный выпот, амилоидоз	ЭхоКГ/МРТ. рентгенография грудной клетки: для диагностики амилоидоза следует рассмотреть дополнительные методы визуализации (МРТ, сканирование с ^{99m}Tc-DPD) и эндомиокардиальную биопсию
Длительность QRS более 120 мс и морфология блокады левой ножки пучка Гиса	Электрическая и механическая десинхронизация	ЭхоКГ: кардиальная ресинхронизационная терапия (дефибриллятор или пейсмейкер)

3.6.4. Натрийуретические пептиды

Так как признаки и симптомы СН столь неспецифичны, у многих пациентов с подозрением на СН, которых направляют на ЭхоКГ, не выявляют значимой кардиальной патологии. При ограниченной доступности этого метода исследования альтернативным методом диагностики является определение концентрации натрийуретического пептида из семейства гормонов, которые продуцируются в повышенном количестве при заболеваниях сердца или повышенной нагрузке на его камеры (при ФП, эмболии легочной артерии некоторых некардиологических состояниях, например, при почечной недостаточности). Концентрация этих веществ повышается с возрастом, но может быть сниженной у людей с ожирением. Нормальный уровень натрийуретического пептида фактически исключает значимую патологию сердца, что делает ЭхоКГ ненужной (у таких пациентов обследование на предмет некардиологических причин, вероятно, будет более информативным). Определение уровня натрийуретических пептидов в качестве исключающего теста при диагностике СН подробно обсуждается в других работах. Во многих исследованиях изучали по-

Таблица 5. **Типичные патологические изменения лабораторных показателей при сердечной недостаточности**

Нарушение	Причины	Действия
Почечные нарушения (уровень креатинина более 150 ммоль/л. СКФ менее 60 мл/мин/1.73 м²)	Заболевание почек: застой в почках; ИАПФ/БРА, антагонист минералокортикоидных рецепторов: дегидратация: НПВС и другие нефротоксичные препараты	Оценить СКФ: рассмотреть снижение дозы упомянутых препаратов (или отложить ее повышение): определить уровень калия и азота мочевины: рассмотреть снижение дозы диуретика при дегидратации, но при наличии застоя в почках эти препараты могут быть полезны: пересмотреть назначения
Анемия	Хроническая СН, гемодилюция. нехватка железа или плохое его усвоение, почечная недостаточность, хронические заболевания и опухоли	Обследование и назначение лечения при необходимости
Гипонатриемия (менее 135 ммоль/л)	Хроническая СН, гемодилюция, высвобождение эргининового вазопрессина, диуретики (особенно тиазиды) и другие препараты	Рассмотреть ограничение жидкости, пересмотреть дозу диуретика: ультрафильтрация, антагонист вазопрессина: пересмотреть назначения
Гипернатриемия (более 150 ммоль/л)	Потеря жидкости/неадекватное потребление воды	Оценить потребление воды: провести обследование
Гипокалиемия (менее 3.5 ммоль/л)	Диуретики, вторичный гиперальдостеронизм	Риск аритмии: рассмотреть назначение ИАПФ/БРА, антагонистов минералокортикоидных рецепторов. дополнительного калия
Гиперкалиемия (более 5.5 ммоль/л)	Почечная недостаточность, калийсодержащие добавки, блокаторы РААС	Отменить добавки и калийсберегающие диуретики: снизить дозу ИАПФ/БРА антагониста минера-локортикоидных рецепторов: оценить функцию почек и pH мочи; риск брадикардии и серьезных аритмий
Гипергликемия	СД, инсулинорезистентностъ	Оценить гидратацию, лечить непереносимость глюкозы
Гиперурикемия (более 500 ммоль/л)	Терапия диуретиками, подагра, злокачественное новообразование	Аллопуринол: снижение дозы диуретика
Повышенный уровень альбумина (более 45 г/л)	Дегидратация	Регидратация
Сниженный уровень альбумина (менее 30 г/л)	Плохое питание, заболевание почек	Диагностическое обследование
Повышение уровня трансаминаз	Дисфункция печени, застой в ней, токсичность препаратов	Обследование: пересмотр назначений
Повышение уровня тропонинов	Некроз миоцитов: пролонгированная ишемия, тяжелая СН, миокардит, сепсис, почечная недостаточность	Оценить паттерн повышения (умеренное повышение типично для тяжелой СН): обследования для оценки перфузии и жизнеспособности миокарда: коронарная ангиография: оценка на предмет необходимости проведения реваскуляризации
Повышение уровня креатинкиназы	Наследственные и приобретенные миопатии (включая миозит)	Думать о возможной генетической кардиомиопатии (ламинопатия, десминопатия, дистрофинопатия), мышечной дистрофии: применение статинов
Патологические тиреоидные тесты	Гипо- или гипертиреоз: амиодарон	Лечение заболевания щитовидной железы: пересмотреть применение амиодарона
Анализ мочи	Протеинурия, глюкозурия, бактерии в моче	Диагностические обследования, исключение инфекции и СД
Международное нормализационное отношение более 3.5	Передозировка антикоагулянтов: заболевание печени или застой в ней; лекарственные взаимодействия	Пересмотреть применение антикоагулянтов: оценить функцию печени: пересмотреть лекарственные назначения
Уровень С-реактивного белка более 10 мг/л, нейтрофильный лейкоцитоз	Инфекция, воспаление	Диагностическое обследование

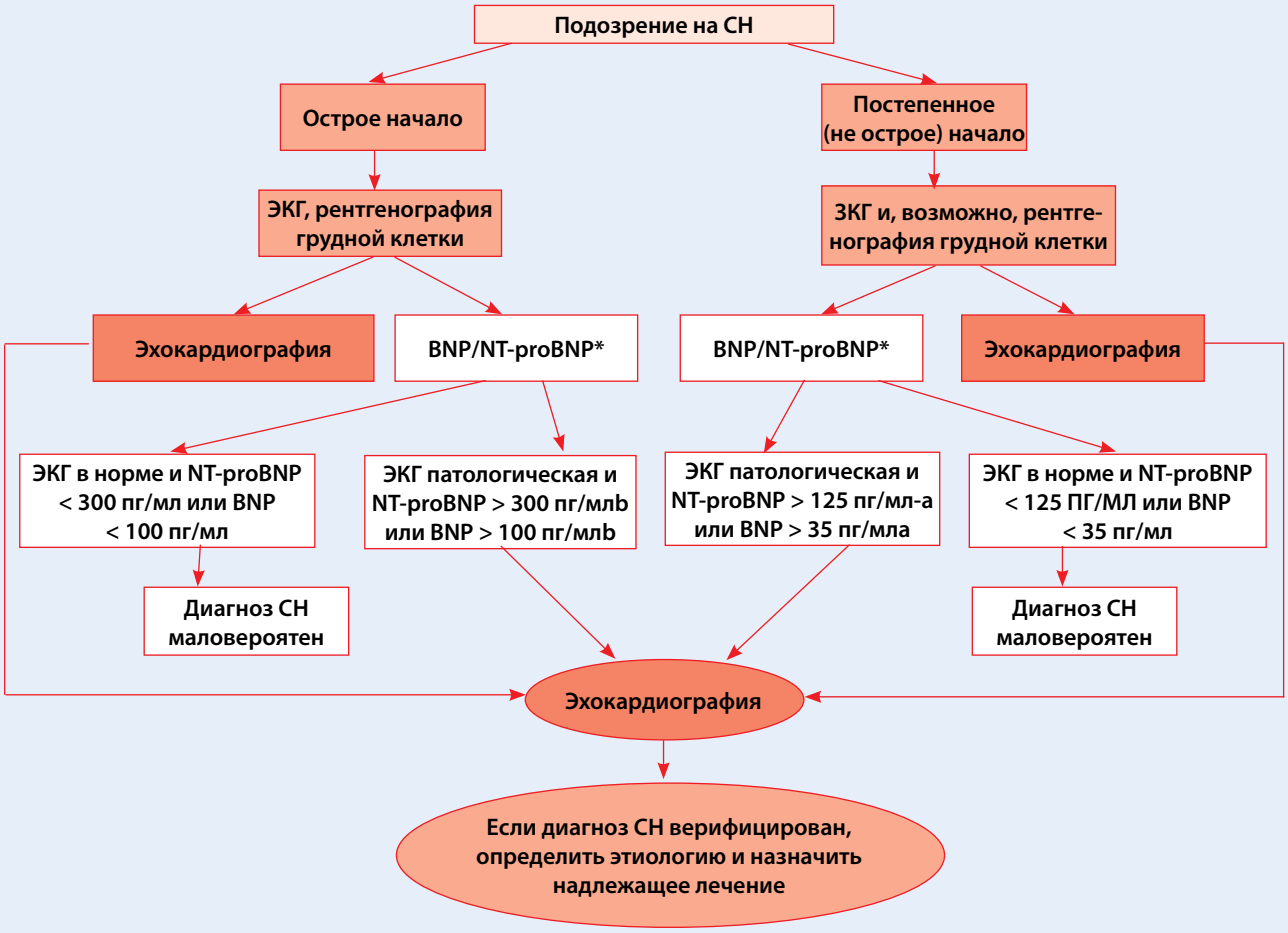


Рисунок 1. *Алгоритм диагностики СН и дисфункции ЛЖ*
*Примечания: * – при острых состояниях может быть использован MR-proANP /оптимальное пороговое значение – 120 пмоль/л. то есть при уровне < 120 пмоль/л сердечная недостаточность маловероятна): a – пороговые значения для натрийуретических пептидов были исключены для того, чтобы минимизировать результаты при сокращении ненужных направлений на эхокардиографию: b – другие причины повышения уровня натрийуретического пептида при критических состояниях – острый коронарный синдром, предсердная или желудочковая аритмия, легочная эмболия и тяжелое хроническое обструктивное заболевание легких с увеличением давления в правых отделах сердца, почечная недостаточность и сепсис. Другие причины повышения уровня натрийуретического пептида при некритических состояниях: пожилой возраст (>75 лет), мерцательная аритмия, гипертрофия левого желудочка, хроническое обструктивное заболевание легких и хроническая почечная недостаточность;° - при лечении уровень натрийуретического пептида может понизиться, а его концентрация у пациентов с сердечной недостаточностью с сохраненной фракцией выброса не может повыситься значительно: d – см. разд. 3.5. и табл. 3.*

роговое значение для двух наиболее часто используемых пептидов – натрийуретического пептида В типа (BNP) и N-терминального пептида предшественника натрийуретического белка В типа (NTproBNP). Пороговые исключающие значения отличаются для пациентов с острым началом или прогрессированием симптомов (которых доставляют в отделения неотложной помощи) и для лиц с постепенным развитием симптомов.

Для пациентов с острым началом или прогрессирующими симптомами оптимальным граничным показателем является 300 пг/мл для NTproBNP и 100 пг/мл для BNP. В еще одном исследовании была показана по крайней мере не меньшая диагностическая ценность MRproANP (натрийуретический пептид А типа) при пороговом значении 120 пмоль/л по сравнению с BNP и NTproBNP.

Для пациентов, у которых симптомы развивались постепенно, оптимальными пороговыми значениями были 125 пг/мл для NTproBNP и 35 пг/мл для BNP. Чувствительность и специфичность BNP и NTproBNP у таких пациентов ниже.

3.6.5. Рентгенография грудной клетки

Рентгенография грудной клетки имеет ограниченную ценность при рутинном обследовании пациентов с подозрением на СН. Этот метод представляется полезным в выявлении альтернативных легочных симптомов, имеющихся у пациента. Можно, однако, выявить венозный застой или отек у пациентов с СН. Важно отметить, что при тяжелой систолической дисфункции кардиомегалии на рентгенограммах может и не быть.

3.6.6. Рутинные лабораторные тесты

Кроме стандартных биохимических (определение уровней натрия, калия, креатинина и СКФ) и гематологических (уровни гемоглобина, гематокрита, фер-

ритина, лейкоцитов и тромбоцитов) тестов, полезно определять и концентрацию тиреотропного гормона (тиротропина), так как патология щитовидной железы может имитировать или усугублять СН (табл. 5). Также стоит определять гликемию, так как недиагностированный СД – частое явление у лиц с СН. Уровень ферментов печени может быть также повышенным, что важно в ситуациях, когда рассматривается назначение амиодарона или варфарина.

Биохимический мониторинг важен до инициации терапии блокаторами РААС, а также во время лечения при титрации дозы (см. раздел 7.2) и в период длительного наблюдения, особенно если развиваются интеркуррентные заболевания, сопровождающиеся потерей натрия или жидкости (диарея или рвота), или если назначают/изменяют дозу препарата, влияющего на обмен натрия или водно-солевой гомеостаз (диуретики и нестероидные противовоспалительные препараты). Рутинные лабораторные тесты дают много ценной прогностической информации (см. раздел 6).

3.6.7. Алгоритм диагностики сердечной недостаточности

Алгоритм диагностики СН и дисфункции ЛЖ представлен на рис. 1.

Пациентам, которые поступают в неотложном порядке с подозрением на СН и острым развитием симптомов, рекомендуется раннее проведение ЭхоКГ (это исследование стоит проводить немедленно в случаях шокового состояния или при тяжелых нарушениях гемодинамики). Если определяют уровень натрийуретических пептидов, то пользуются высокими «отсекающими» значениями. Пациентам, которых планово выявляют в системе первичного звена или амбулаторно, с постепенным развитием симптомов, указывающих на СН, можно проводить ЭКГ и определять натрийуретические пептиды с тем, чтобы оценить, кому стоит проводить ЭхоКГ (этот метод исследования показан пациентам, у которых уровень натрийуретических пептидов превышает граничный и отмечаются патологические изменения на ЭКГ). В таких случаях руководствуются нижним пределом «отсекающего» значения для предотвращения ложнонегативных результатов диагностики СН. Пациентам с высокой вероятностью СН, например, перенесшим ИМ, еще до проведения тестирования можно сразу назначать ЭхоКГ.

4. Значение визуализации сердца в диагностической оценке пациентов с предполагаемой или подтвержденной сердечной недостаточностью

Методы визуализации играют ключевую роль в диагностике и лечении СН. ЭхоКГ является методом выбора у пациентов с подозрением на СН в связи с точностью, доступностью (в частности, портативностью), безопасностью и ценой. Его можно дополнить другими методами, которые выбирают на основании их потенциальной способности ответить на специфические клинические вопросы; при этом стоит учитывать противопоказания и риски специфических тестов (табл. 6). Все визуализирующие исследования, вне зависимости от их вида, должны проводить компетентные и опытные специалисты.

4.1. Эхокардиография

ЭхоКГ – термин, которым обозначают все ультразвуковые методы визуализации сердца, включая 2 и 3-мерную ЭхоКГ и разные варианты допплерографии (пульсовые и постоянные волны, цветное картирование и тканевой допплер). ЭхоКГ позволяет получить данные об анатомии (объемы, геометрия и масса) и функции сердца (функция желудочков, клапанного аппарата, подвижность стенок, давление в легочной артерии, перикард).

4.1.1. Оценка систолической дисфункции левого желудочка

ФВЛЖ не является показателем сократимости ЛЖ, так как этот показатель зависит от объемов, пре- и постнагрузки, частоты сокращений сердца и функции клапанов; это не одно и то же, что ударный объем. Последний может поддерживаться за счет дилатации ЛЖ у пациентов с CHREF и может быть снижен у лиц с CHPEF и концентрической гипертрофией ЛЖ. ФВ также может быть сохранена у пациентов со значительной митральной регургитацией. Поэтому показатель ФВ стоит интерпретировать в связи с клиническим контекстом.

Рекомендуемым эхокардиографическим методом оценки ФВ является апикальный биплановый метод дисков (модифицированное правило Simpson). Но так как этот метод зависит от точного определения эндокардиальной границы, при недостаточном качестве изображения (когда визуализируется менее 80% эндокардиальной границы) рекомендуется применение контрастных веществ с тем, чтобы лучше отграничить эндокард. Методы определения ФВ по Teichholz и Quinones с применением линейных размеров могут дать неточные результаты, особенно у пациентов с региональной (локальной) дисфункцией ЛЖ; это также касается другого метода оценки систолической функции ЛЖ – фракционного укорочения. Эти методы и визуальная оценка (eyeballing) не рекомендуются. Трехмерная ЭхоКГ адекватного качества позволяет еще больше улучшить оценку объемов желудочков и расчет ФВ. Индекс подвижности стенки ЛЖ может выступать в роли приемлемой альтернативы ФВ, но его применяют нечасто. В настоящее время вопросы воспроизводимости и стандартизации ограничивают рутинное клиническое применение визуализации деформаций.

Продолжение следует

Перевод К. Кремца

Впервые опубликована в газете «Новости медицины и фармации» Кардиология (432) 2012 (тематический номер)

Таблица 6. **Возможные методы визуализации в диагностике сердечной недостаточности**

		Эхо	Магнитно-резонансная томография сердца	Катетеризация сердца	Однофотонная эмиссионная компьютерная томография	Мультидетекторная компьютерная томография	Позитронно-эмиссионная томография
Ремоделирование/ дисфункция							
Левожелудочковый	Конечно-диастолический объем	++	+++	++	++	++	++
	Конечно-систолический объем	++	+++	++	++	++	++
	Фракция выброса	++	+++	++	++	++	++
	Масс-эффект	++	+++	-	-	++	-
Правожелудочковый	Конечно-диастолический объем	++	+++	+	-	++	-
	Конечно-систолический объем	++	+++	+	-	++	-
	Фракция выброса	++	+++	+	-	++	-
	Масс-эффект	++	+++	+	-	++	-
Диастолическая дисфункция левого желудочка		+++	+	+ + +	-	-	-
Десинхронизация		++	+	-	+	-	-
Этиология							
Ишемическая болезнь сердца	Ишемия	+++[a]	+++	+++[b]	+++	-	+++
	Гибернация	+++[a]	+++[a]	-	+++	-	+++
	Рубцовые изменения	++	+++	-	++	-	++
	Анатомия коронарных артерий	-	-	+++	-	+++	-
Клапанная	Стеноз	+++	+	+++	-	++c	-
	Регургитация	+++	++	+ +	-	-	-
Миокардит		+	+++	+++b	-	-	-
Саркоидоз		+	+++	++e	-	-	++
Гипертрофическая кардиомиопатия	Гипертрофическая кардиомиопатия	+++	++	++	-	-	-
	Амилоидоз	++	+++	+++d	-	-	-
Диклатационная кардиомиопатия	Миокардит	+	+++	+++[d]	-	-	-
	Эозинофильный синдром	+	+++	+++[d]	-	-	-
	Железо: гемохроматоз	+	+++	-	-	-	-
	Железо: талассемия	+	+++	-	-	-	-
Аритмогенная кардиомиопатия правого желудочка		++	+++	++d	-	+	-
Рестриктивная кардиомиопатия	Перикардит	++a	++f	++a	-	++d	-
	Амилоидоз	++	+++	+++g	-	-	-
	Эндомиокардиальный фиброз	+	+++	+++d	-	-	-
	Болезнь Андерсона-Фабри	+	+	-	-	-	-
Неклассифицированная кардиомиопатия	Кардиомиопатия Такоцубо	++	++	+ ++	-	-	-
Основные преимущества							
		Широкая доступность. Портативность. Отсутствие радиации, Относительно низкая стоимость	Хорошее качество изображений. Отсутствие радиации	Хорошая доступность	Хорошая доступность	Разумная доступность. Изображение высокого качества	Ограниченная доступность. Изображение хорошего качества
Основные недостатки							
		Требуется эхо-«окно»	Ограниченная доступность. Противопоказания. Функциональный анализ. Качество изображения ограничено при аритмии	Радиация. Инвазивность	Радиация	Радиация. Качество изображения ограничено при аритмии	Радиация. Ограниченная доступность

Примечания: *a - визуализация при нагрузке (добутамин); b - фракционный резерв кровотока или доплеровское измерение кровотока; c - включая измерение аортального кольца при транскатетерной имплантации аортального клапана; d - эндомиокардиальная биопсия; e - оценка гемодинамики; f - активность болезни оценивается по магнитно-резонансной томографии сердца с контрастированием; g - кальцификации; h - хорошее качество изображения не зависит от конституции пациента; i - отличная коррекция экранирования; k - чужеродные металлические тела (например, в глазу) и электронные приборы (некоторые водители ритма МР-совместимы); относительные противопоказания: клаустрофобия.*

Целесообразность применения низких доз ацетилсалициловой кислоты (Тромбопол) в первичной и вторичной профилактике сердечно–сосудистых заболеваний

Мамедов М.Н.
ФГБУ «Государственный научно-исследовательский центр профилактической медицины» Минздрава РФ, г. Москва

Краткий обзор антитромботических препаратов, применяемых в клинической практике

Известно, что артериальная циркуляция отличается быстрым током крови и формированием тромбоцитарных тромбов. Следовательно, антитромбоцитарная терапия рассматривается как эффективный метод лечения в предотвращении образования тромбов. При этом ведущая роль в лечении принадлежит препаратам, ингибирующим функцию тромбоцитов.

Согласно классификации антитромбоцитарные препараты делятся на 4 группы: ацетилсалициловая кислота, антагонисты рецепторов АДФ (клопидогрель, прасугрель, тикагрелор, тиклопидин), ингибиторы фосфодиэстеразы (дипиридамол) и антагонисты рецепторов глюкопротеина IIb/IIIa (абциксимаб, эптифибатид, тирофибан).

Все эти препараты имеют различные механизмы действия и различаются по показаниям, эффективности и безопасности.

Краткое резюме крупных клинических исследований демонстрирует, что наиболее признанным антитромботическим средством является ацетилсалициловая кислота в низких дозах (НД-АСК). Клопидогрель широко вытеснил тиклопидин, благодаря развитию меньшего числа побочных гематологических эффектов. Клопидогрель в целом сопоставим с НД-АСК в снижении риска повторных сердечно-сосудистых событий. Дипиридамол эффективен в комбинации со стандартными НД-АСК во вторичной профилактике ишемического инсульта. Антагонисты рецепторов GP IIb/IIIa вводят в/в под контролем специалиста, требуют одновременного назначения нагрузочной дозы АСК и гепарина, используются при острых состояниях.

Ацетилсалициловая кислота: историческая справка и приоритеты применения

Ацетилсалициловая кислота в медицинской практике применяется с древних времен. Еще 1500 лет назад салицилаты использовались древними египтянами для облегчения болевого синдрома. В 1897 году Friedrich Hoffmann синтезировал стабильную форму АСК. В 1948 году установлено, что АСК препятствует повторному развитию инфаркта миокарда (ИМ). Спустя 30 лет сэр John Vane открыл механизм действия АСК. И наконец, в 1988 году американская государственная организация по контролю качества пищевой продукции и лекарственных средств (FDA, США) одобрила АСК в качестве средства профилактики повторного развития ИМ.

НД-АСК рассматривается золотым стандартом антитромботической терапии в кардиологической и неврологической практике. В ходе многочисленных клинических исследований было доказано, что НД-АСК:

- снижает риск смерти и нефатального инсульта у пациентов после ишемического инсульта (ИИ) или транзиторных ишемических атак (ТИА);
- снижает риск смерти от ожидаемого ИМ;
- снижает риск смерти и нефатального ИМ у пациентов с ИМ в анамнезе и нестабильной стенокардией;
- снижает риск ИМ и внезапной смерти у пациентов с хронической стабильной стенокардией;
- снижает риск окклюзии после аорто-коронарного шунтирования (АКШ), транслюминальной коронарной ангиопластики (ТКАП) и каротидной эндартерэктомии.

На сегодняшний день НД-АСК является наиболее широко изученной и используется в клинической практике. Имеет быстрое действие и стоит недорого. И по совокупности вышеуказанных аргументов является антитромботической терапией первой линии. Наряду с этим препарат имеет ряд ограничений. Это в первую очередь, желудочно-кишечная непереносимость у некоторых пациентов. Применение НД-АСК ассоциировано с повышенным риском развития геморрагических инсультов у пациентов высокой степени риска (например, с неконтролируемой артериальной гипертонией (АГ)).

Роль низких доз ацетилсалициловой кислоты в первичной профилактике ССЗ

Одним из современных приоритетов НД-АСК является целесообразность ее применения для первичной профилактики у пациентов с высоким сердечно-сосудистым риском. В первую очередь, это пациенты с АГ и сочетанием факторов риска без манифестированных ССЗ. Согласно официальной статистике Минздрава Республики Казахстан ежегодно выявляется более 140000 новых случаев развития АГ.

Результаты крупного международного клинического исследования HOT с контролем конечных твердых точек демонстрируют, что применение НД-АСК у пациентов с АГ ассоциировано с 15% снижением риска развития первичных СС событий (p=0.03) и 36% снижением риска развития первичного ИМ (p=0.02).

Мета-анализ серии исследований Antiplatelet Trialists' Collaboration демонстрировал, что применение НД-АСК сопровождается 20% снижением повторных сосудистых событий (p<0.00001) у пациентов с АГ.

Другой актуальной группой пациентов с высоким сердечно-сосудистым риском являются пациенты с сахарным диабетом 2 типа (СД2). НД-АСК снижает частоту возникновения первичных и повторных сердечно-сосудистых событий у пациентов с СД2. Так, оказалось, что на фоне систематического приема НД-АСК риск развития первичного ИМ у пациентов с СД2 снижается на 17% (p=0.04). Повторные сосудистые события у пациентов с СД2 также снижаются на 165 (p<0.002).

Доказательная база по применению низких доз ацетилсалициловой кислоты во вторичной профилактике ССЗ

Клиническая эффективность АСК в качестве вторичной профилактики антиагрегантной терапии ССЗ доказана в многочисленных контролируемых исследованиях. В настоящее время считается, что большинству больных ИБС АСК следует принимать в течение всей жизни.

По данным мета-анализа более 50 исследований, у 100 тыс. больных применение АСК с целью вторичной профилактики привело к снижению сердечно-сосудистой смертности примерно на 15% и частоты несмертельных сосудистых осложнений на 30%. Длительный прием АСК (75-325 мг в сутки) снижает суммарную частоту инфаркта миокарда, инсульта и сердечно-сосудистой смерти в среднем на 23%. Кроме того, доказана необходимость терапии АСК у больных с периферическим сосудистым поражением, и церебральным атеросклерозом.

В плацебо-контролируемом исследовании SAPAT у 1035 больных стабильной стенокардией ежедневная терапия АСК в дозе 75-160 мг/сут. в течение 15 мес. привела к снижению риска инфаркта миокарда или случаев внезапной смерти на 34% и других сердечно-сосудистых осложнений на 22-32%.

АСК широко применяется при вмешательствах на коронарных артериях. При стабильном состоянии больного применение препарата следует прекратить за 7-10 дней до операции АКШ. В то же время показана целесообразность раннего (через 24-48 ч после АКШ) возобновления приема АСК в дозах 100-325 мг в сутки. АСК при назначении в раннем периоде после операции коронарного шунтирования снижает частоту тромбоза шунтов в среднем на 50%.

K. Okrainec и соавт. провели обзор данных рандомизированных контролируемых исследований по медикаментозной терапии у больных ИБС после АКШ. В каждое исследование (анализировалась база данных MEDLINE за 30 лет) было включено более 100 больных, и длительность медикаментозного лечения превышала 12 мес. Авторами было найдено 8 рандомизированных исследований, проведенных у более 2500 больных, в которых после АКШ применялась АСК в дозах от 325 до 1200 мг/сут. В некоторых из этих работ АСК назначалась в комбинации с варфарином или дипиридамолом. Было показано, что назначение АСК (с 1 дня после АКШ) и постоянный ее прием в дальнейшем в течение 12 мес. существенно снижает частоту окклюзий коронарных шунтов.

АСК применялась и для снижения ишемических осложнений, связанных с ТКАП и чрескожными коронарными вмешательствами (ЧКВ). АСК в этих случаях подавляет активацию тромбоцитов, связанную с повреждением эндотелия после интракоронарных вмешательств, и таким образом препятствует развитию раннего стенозирования стента или рестенозирования коронарных артерий. У пациентов, не принимавших постоянно АСК до ЧКВ, рекомендуется за 2-3 ч до вмешательства прием 500 мг АСК либо введение ее внутривенно в дозе 300 мг, по крайней мере, непосредственно перед процедурой.

В контролируемом исследовании M-HEART II применение АСК показало выраженное улучшение клинического прогноза и снижение частоты рестеноза по сравнению с приемом плацебо (30% против 41%). Частота инфаркта миокарда через 6 мес. приема составляла 5,7% на плацебо и снизилась до 1,2% при приеме АСК.

При выполнении ЧКВ применение АСК в сочетании с клопидогрелом является современным стандартом лечения, усиливающим антитромботический эффект.

В международный медицинский регистр REACH было включено 999 больных (средний возраст 61,8±8,6 лет, мужчин 72,4%) из 10 регионов РФ с факторами риска и стабильными проявлениями атеротромбоза. У 638 (63,4%) больных отмечалась изолированная ИБС, у 75 (7,5 %) изолированная цереброваскулярная болезнь (ЦВБ), у 75 (7,5%) изолированный атеросклероз периферических артерий. Сочетание ИБС и ЦВБ имелось у 114 (11,4%) больных. Одной из целей регистра была оценка реального использования лекарственных препаратов, продемонстрировавших эффективность с точки зрения медицины, основанной на доказательствах. Наиболее часто для лечения сердечно-сосудистых заболеваний в РФ применялась АСК (81%), далее b-блокаторы (72,7%), ингибиторы АПФ (70%). Частота применения статинов составила

53,4%. Комбинацию двух антитромбоцитарных препаратов, одним из которых была АСК, использовали 18,7% больных. Частота приема непрямых антикоагулянтов составила всего 5,4%. Однако, несмотря на прием перечисленных препаратов, средняя суммарная частота сердечно-сосудистой смерти, развития нефатальных инфарктов миокарда и инсультов за 1 год наблюдения была достаточно высокой и составила 5,45%. Авторами сделан вывод о необходимости для пациентов высокого риска назначать более «агрессивное» лечение основными препаратами для профилактики атеротромбоза, включая антитромботические средства.

Тромбопол дженерик ацетилсалициливой кислоты: показания, преимущества и дозировка

Тромбопол производства фармацевтической компании Polpharma является дженериком ацетилсалициливой кислоты. Тромбопол выпускается в кишечнорастворимой форме со стабилизирующей субстанцией по 75 мг и 150 мг. Кишечнорастворимая форма позволяет не растворяться в желудке, а растворяться в дистальных отделах тонкого кишечника, в щелочной среде. Подобная форма НД-АСК позволяет минимизировать развитие побочных явлений. По данным ряда авторов, у трети пациентов развивается гастропатия (НПВП-гастропатия). При этом приблизительно в 1% случаев происходят желудочно-кишечные кровотечения (ЖКК). Причиной развития осложнений со стороны желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) является ингибирование препаратами АСК продукции простагландина Е, обеспечивающего секрецию бикарбонатов и процессы репарации слизистой оболочки ЖКТ. Особенно много простагландина Е в норме содержится в антральном отделе желудка, поэтому НПВП-язвы чаще образуются именно там. Для обеспечения баланса между терапевтическим действием и возможными желудочно-кишечными побочными эффектами доза АСК должна быть минимально эффективной. Оптимальная доза АСК составляет 75-150 мг/сут.

Еще одним преимуществом Тромбопола является наличие стабилизирующей субстанции, что обеспечивает стабильность и равномерное высвобождение действующего вещества. Таким образом, необратимым ингибированием циклооксигеназы поддерживается длительное действие препарата на агрегационную функцию тромбоцитов.

Показаниями к применению Тромбопола являются:

- профилактика тромбообразования при заболеваниях сердечно-сосудистой системы (инфаркт миокарда, компенсированная и декомпенсированная ишемическая болезнь сердца;
- профилактика тромбообразования при нарушениях мозгового кровообращения по ишемическому типу;
- профилактика образования тромбов у пациентов с повышенным риском их возникновения (СД, после операций на сердце и сосудах).

С целью первичной профилактики ССЗ Тромбопол применяется однократно в дозе 75 мг. Было показано, что доза 75 мг в сутки способствует полному ингибированию синтеза тромбоксана в тромбоцитах у здоровых людей в течение одной недели, и при этом отсутствует влияние препарата на общий уровень образования простациклина или PGF2 в клетках сосудов.

Для вторичной профилактики ССЗ препарат применяют по 150-300 мг в сутки однократно. В результате исследований было продемонстрировано, что в суточной дозе 150-300 мг АСК снижает синтез простоциклинов в аорте на 95% у больных с далеко зашедшими окклюзирующими поражениями сосудов.

Заключение

Таким образом, профилактическая терапия с применением низких доз ацетилсалициливой кислоты приводит к снижению сердечно-сосудистых событий у пациентов как с высоким сердечно-сосудистым риском, так и у лиц с наличием сердечно-сосудистых заболеваний.

Тромбопол является дженериком НД-АСК. Кишечнорастворимая форма и стабилизирующая субстанция позволяют минимизировать раздражающее действие на ЖКТ. Наряду с этим, наличие двух основных дозировок обеспечивают проведение первичной и вторичной профилактики ССЗ, в частности ИБС.

Литература

1. Аронов Д.М., Лупанов В.П. Атеросклероз и коронарная болезнь сердца. М.: Триада–Х, 2009. 248 с.
2. Рекомендации по антитромботической терапии у больных со стабильными проявлениями атеротромбоза (подготовлены Е.П. Панченко с участием Е.С. Кропачевой) // Атеросклероз 2009; №1: 38–54.
3. Bhatt D.L., Fox K.A., Hacke W. et al. Clopidogrel and aspirin versus aspirin alone for the prevention of atherothrombotic events. N Engl J Med 2006; 354: 1706–1717. 32. Bhatt D.L., Fox K.A., Hacke W. et al. Clopidogrel and aspirin versus aspirin alone for the prevention of atherothrombotic events. N Engl J Med 2006; 354: 1706–1717.
4. Lanas A., Scheiman J. Low–dose aspirin and upper gastrointestinal damage: epidemiology, prevention and treatment. Curr Med Res Opin 2007; 23(1): 163–173.
5. Juul–Moller S., Edvardsson N., Jahnmatz B. et . al. Double–blind trial of aspirin in primary prevention of myocardial infarction in patients with stable chronic angina pectoris. The Swedish Angina Pectoris Aspirin Trial (SAPAT) Group. Lancet 1992; 340: 1421–1425.
6. Лупанов В.П. Роль ацетилсалициловой кислоты в профилактике атеросклероза и его осложнений // Русский мед. журнал. 2007; том 15, № 16: 1245–1248.
7. Верткин А.Л., Аристархова О.Ю., Адонина Е.В. и др. Безопасность и фармакоэкономическая эффективность применения различных препаратов ацетилсалициловой кислоты у пациентов с ИБС // Русский мед. журнал 2009; том 17, № 8: 570–575.
8. Остроумова О.Д. Ацетилсалициловая кислота – препарат номер один для лечения сердечно–сосудистых заболеваний: основные показания к применению, клинические преимущества, эффективные дозы и пути повышения переносимости // Русский медицинский журнал 2003; том. 11, № 5: 275–281.

Систематический анализ молекулярных функций магний–зависимых белков миокарда и перспективы использования препаратов органического магния в кардиологии

Громова О.А., Торшин И.Ю., Калачева А.Г.,
Гришина Т.Р., Керимкулова Н.В.
Ивановская государственная медицинская академия Минсоцздравразвития РФ, г. Иваново, Российский сателлитный Центр международного института микроэлементов ЮНЕСКО, г. Москва

Известно, что метаболизм макронутриентов (таких как жиры, белки и углеводы) сильно затруднен при дефиците в организме микронутриентов (ионов металлов, элементоорганических соединений, витаминов). Микронутриенты непосредственно воздействуют на физиологические процессы, так как они в подавляющем большинстве случаев являются кофакторами ферментов или же факторами стабилизации пространственных структур белков и РНК. Более половины белков в человеческом организме связывают тот или иной ион металла или кофактор, получающийся как результат биотрансформаций молекул витаминов.

Функционирование сердца и всей сердечно-сосудистой системы (ССС) практически невозможно без ряда определенных микронутриентов и, в частности, магния. При недостатке магния сердечная мышца становится неспособной выдерживать значительную физическую нагрузку, быстрее изнашивается, что приводит к инфаркту вследствие физической перегрузки миокарда. Магний поддерживает энергетические и пластические процессы, стабилизирует АТФ, участвует в окислении жирных кислот, гликолизе и биосинтезе белка, синтезе оксида азота в эндотелии сосудов и др. Mg также является физиологическим регулятором возбудимости клетки и совершенно необходим для нормального функционирования процессов деполяризации нервных и мышечных клеток [1].

Хотя эти и другие механизмы воздействия магния на физиологию давно известны, данные о молекулярных механизмах, через которые осуществляется воздействие магния, не систематизированы. В настоящей работе мы представляем результаты систематического анализа молекулярных функций магний-зависимых белков с наиболее высокими уровнями экспрессии именно в сердце и сосудах. Анализ имеющихся литературных данных наряду с поиском специализированных баз данных по биоинформатике и биохимии показал, что имеется около 100 таких белков. В данной работе особое внимание уделяется белкам, которые непосредственно поддерживают функцию миокарда.

Функциональные группы магний–зависимых белков сердечно–сосудистой системы

Анализ показал, все проанализированные белки могут быть подразделены на 8 основных групп: поддержка функции сердечной мышцы, соединительной ткани сердечной мышцы, энергетический метаболизм, внутриклеточный транспорт, клеточный цикл, ремонт ДНК, апоптоз и пролиферация клеток. Многие из белков принадлежат к нескольким из этих функциональных классов. Например, магний-зависимые MAP-киназы (MAPK, MAP2K и т.д.) участвуют не только в процессах

апоптоза, но также в сигнальных путях пролиферации клеток и репарации ДНК. Для простоты изложения каждый из белков был отнесен только к одному классу (рис. 1). Функциональными классами, включающими наибольшие количества магний-зависимых белков, являются поддержка функций сердечной мышцы (27 белков), энергетический метаболизм (17 белков) и пролиферация клеток (18 белков). Более подробная классификация функциональных свойств белков каждого класса представлена на рис. 2. Как видно из рис. 1 и 2, молекулярные механизмы воздействия магния на ССС весьма разносторонни и вовсе не ограничиваются взаимодействием магния с АТФ и другими частными случаями. Далее мы рассмотрим наиболее подробно белки класса «поддержка функции сердечной мышцы», а затем кратко опишем молекулярные функции белков остальных классов.

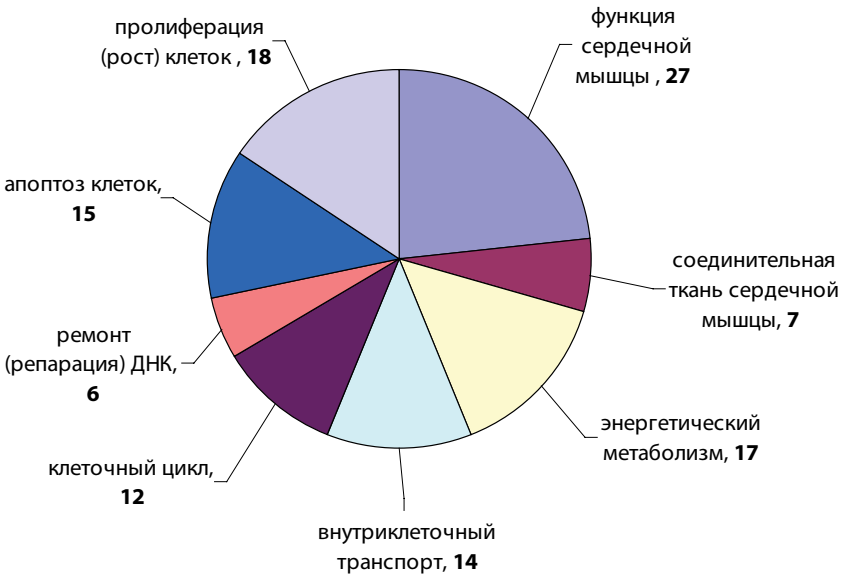


Рисунок 1. *Функциональные классы магний-зависимых белков ССС. Приведено число белков в каждом из классов*

Рисунок 2. *Функции магний-зависимых белков ССС*

Магний–зависимые белки, поддерживающие функцию сердечной мышцы

Известно, что уровень магния значительно влияет на сократаемость миокарда и дефицит этого минерала приводит снижению сердечной функции и аритмиям. Например, исследование эффектов длительного магниевого голодания у крыс (8 недель на диете, обедненной магнием) показало (а) снижение внутриклеточных аденин нуклеотидов, (б) повышенный уровень креатинфосфата и (в) уменьшение силы сокращения миокарда без изменения в частоте пульса [2]. Эти и другие последствия дефицита магния опосредуются рядом магний-зависимых белков, непосредственно влияющих на функцию сердечной мышцы. Эти белки можно подразделить на ферменты, регулирующие уровни сигнальных молекул, магний-зависимые белки, управляющие потоком катионов через мембраны, и белки, поддерживающие цитоскелет мышечных клеток. Полный список белков всех трех категорий приведен в табл. 1.

Достаточные уровни магния необходимы для сбалансированного управления **ионными каналами клеточных мембран**. При недостатке магния и нервные, и мышечные клетки становятся сверхвозбудимыми. В осуществлении процесса нервно-мышечной проводимости ионы кальция и магния выступают в качестве естественных антагонистов. Ионы Ca^{2+} способствуют взаимодействию актина и миозина, также активируют фермент актомиозиновую АТФазу, которая участвует в сокращении гладких мышц скелетной мускулатуры. В противоположность ионам Ca^{2+}, ионы Mg^{2+} ингибируют актомиозиновую АТФазу и активируют гидролиз ацетилхолина через холинэстеразу, что приводит к торможению возбудимости нервных окончаний и расслаблению мышцы.

К данной категории белков относятся, прежде всего, АТФ-зависимые выпрямительные калиевые каналы (KCNJ1, KCNJ2,

Таблица 1. **Магний-зависимые белки, поддерживающие функцию сердечной мышцы и соответствующие гены**

Ген	Белок	Функция
ADCY6	Аденилат циклаза 6	Передача сигнала от рецепторов через цАМФ
ATP2A2	Саркоплазматическая АТФаза 2	Перемещение кальция в саркоплазматический ретикулум важно для сжатия-расширения мышечных волокон
BPNT1	Бифосфат нуклеотидаза 1	Воздействует на уровни аденозина
CACNA1C	Кальциевый канал альфа-1С	Важная роль в возбуждении сокращения миокарда
CDC42BPA	CDC42-киназа альфа	Реорганизация цитоскелета
CDC42BPB	CDC42-киназа бета	Сокращение актин-миозиновых клеточных моторов
CDC42BPG	CDC42-киназа гамма	Реорганизация цитоскелета
CKM	Креатин киназа	Синтез АТФ при условиях недостатка энергии
DMPK	Миотонин киназа	Модуляция сокращаемости миокарда
ENTPD2	Эктонуклеозид дифосфогидролаза 2	Регулирует уровни пуринергических нейротрансмиттеров
ENTPD6	Эктонуклеозид дифосфогидролаза 6	Регулирует уровни пуринергических нейротрансмиттеров
KALRN	Калирин	Форма, рост и пластичность цитоскелета клеток
KCNJ1	Выпрямительный калиевый канал 1	Регулирует возбудимость нервных и мышечных тканей
KCNJ2	Выпрямительный калиевый канал 2	Возбудимость нервных и мышечных тканей
KCNJ3	Выпрямительный калиевый канал 3	Возбудимость нервных и мышечных тканей
KCNJ4	Выпрямительный калиевый канал 4	Возбудимость нервных и мышечных тканей
KCNJ5	Выпрямительный калиевый канал 5	Возбудимость нервных и мышечных тканей
KCNJ12	Выпрямительный калиевый канал 12	Возбудимость нервных и мышечных тканей
KCNMA1	Калий-активируемый канал А1	Сокращение гладких мышц при высоком уровне Ca^{2+}
MARK1	MARK киназа 1	Стабильность цитоскелета
MARK2	MARK киназа 2	Эпителиальный морфогенез
NT5C1A	Цитозольная нуклеотидаза 1А	Регулирует аденозин в сердце во время ишемии и гипоксии
NT5C1B	Цитозольная нуклеотидаза 1В	Регулирует аденозин в сердце во время ишемии и гипоксии
PDE4D	cAMP фосфодиэстераза 4D	Деградация цАМФ
PDE5A	cAMP фосфодиэстераза 5А	Деградация цАМФ
POMT1	О-маннозилтрансфераза 1	Гликозилирование белков мышечных клеток
RYR2	Рианодиновый рецептор 2	Медиатор внутриклеточной секреции ионов кальция
TTN	Титин	Сборка и функционирование мышечных клеток

* **Примечание**: *Строки в таблице упорядочены в соответствии с алфавитным порядком названий генов*

KCNJ3 и пр). Эти калиевые каналы активируются G-белками (которые, в свою очередь, опосредуют внутриклеточную передачу сигнала от адренергических и других видов рецепторов) и участвуют в создании действующего потенциала, регулируя, таким образом, возбудимость нервных и мышечных тканей. Регуляция происходит через «выпрямительный эффект» (т.е. увеличение притока калия внутрь клеток), который основан на блокировании магнием транспорта калия из клетки. Генетические дефекты в KCNJ2 и других выпрямительных калиевых каналах являются причиной синдрома «длинный-QT», периодического кардиодисритмического паралича [3]. При дефиците магния блокировка транспорта магния из клетки будет уменьшена, «выпрямительный эффект» значительно снизится, что также приведет к удлинению интервала QT кардиограммы и к аритмиям соответству-

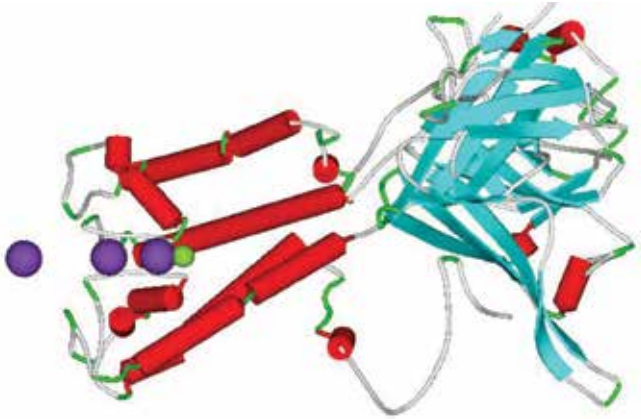


Рисунок 3. *Пространственная структура выпрямительных калиевых каналов. Показаны ион магния (малая сфера) и транспортируемые ионы калия (две большие сферы). Модель приготовлена на основе PDB файла 1xl6*

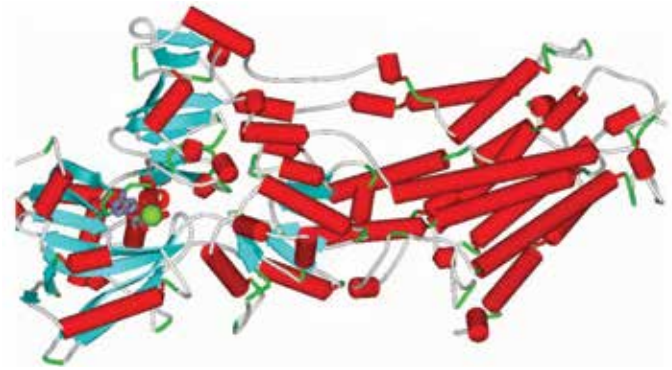


Рисунок 4. *Пространственная структура АТФазы-2 кардиомиоцитов. Показаны ион магния (сфера) и молекула АТФ. Модель приготовлена на основе PDB файла 1wpg*

ющего типа. Модель пространственной структуры выпрямительных калиевых каналов показана на рис. 3.

Саркоплазматическая АТФаза 2 (ген ATP2A2, синоним «SERCA2») – магний-зависимый ионный канал, функция которого состоит в транспорте магния внутрь саркоплазматического ретикулума мышечных клеток за счет энергии гидролиза АТФ. Белок SERCA2 был найден в различных типах клеток от эпидермиса до тромбоцитов, и может регулировать тромбин-стимулированную активацию тромбоцитов [4]. Однако, наиболее высокие уровни белка АТФазы-2 были найдены именно в миокарде, так как перемещение кальция в саркоплазматический ретикулум важно для сжатия-расширения мышечных волокон. Исследование моделей животных с гетерозиготной делецией гена показало снижение сокращаемости кардиомиоцитов [5]. Дефицит магния будет приводить к схожему эффекту на функцию этого белка и, следовательно, на физиологию кардиомиоцитов, что отрицательно скажется на объеме перекачиваемой сердцем крови. Модель пространственной структуры АТФазы-2 показана на рис. 4.

Ионы кальция и магния выступают в качестве естественных антагонистов вследствие ингибирования магнием кальциевых каналов. В частности, магний ингибирует кальциевый канал альфа-1C (CACNA1C) и калий-активируемый канал A1 (KCNMA1). Кальциевый канал альфа-1C – посредник проникновения ионов кальция в возбудимых клетках, играющий важную роль в возбуждении сокращения миокарда. В других тканях канал альфа-1C участвует в секреции гормонов, нейротрансмиттеров, цитокинезе, и также в делении и апоптозе клеток. Исследования животных показали, что этот белок также является транспортером железа внутрь кардиомиоцитов при избыточном уровне железа в крови [6]. Дефекты в гене CACNA1C приводят к синдрому Бругада [7]. Синдром Бругада – тахиаритмия, характеризующаяся блокировкой правой ветви и подъемом ST-сегмента кардиограммы. При этом, желудочки могут сокращаться столь часто, что циркулирование крови практически останавливается и, если желудочковая фибрилляция не остановлена, синдром может привести к летальному исходу. Недостаточный уровень магния, необходимый для функции этого кальциевого канала, приведет к уменьшению функциональной активности канала и к схожим (хотя, конечно, намного менее интенсивным) клиническим проявлениям.

Калий-активируемый канал A1 (ген KCNMA1) контролирует сокращение гладких мышц при высоком уровне Ca^{2+} вследствие активации рианодиновых рецепторов. Активация канала A1 способствует снижению возбуждающих событий, приводящих к увеличению концентрации кальция в клетке (то есть данный канал непосредственно влияет на реполяризацию клетки и восстановление мембранного потенциала). Дефекты в гене KCNMA1 приводят к судорогам эпилептоидного типа и к пароксизмальным дискинезиям. Исследования моделей животных с делецией гена показали задержку развития плода и присутствие ярко выраженной атаксии, дефицита в координации движений и также значительное уменьшение спонтанной активности в клетках Пуркинье вследствие пониженной способности клеток к реполяризации [8]. Дефицит магния, в особенности серьезный дефицит, будет приводить к потере функции этого магний-зависимого белка и схожим физиологическим проявлениям и клинической симптоматике.

Магний также модулирует функции и самих рианодиновых рецепторов (RYR2 и др), которые являются важнейшими медиаторами внутриклеточной секреции ионов кальция. Рианодиновые рецепторы саркоплазматического ретикулума – основной источник кальция, необходимого для сокращения сердечной мышцы. Название рецепторов данного типа проис-

ходит от алкалоида «рианодин», который специфически связывается рецепторами и модулирует их активность. Дефекты в RYR2 приводят к аритмогенной дисплазии правого желудочка [9], характеризующейся частичной деградацией миокарда правого желудочка. Также, дефекты гена приводят и к катехоламин-зависимой тахикардии [10, 11], которая может приводить к внезапной остановке сердца, в особенности при стрессе. Магний модулирует активность рианодиновых рецепторов: при высоких концентрациях – ингибирует [12], а при низких – активирует рецепторы, как показали эксперименты на крысах [13]. Ингибирующий эффект магния может снимается кофеином [14].

Магний-зависимые белки влияют на функцию сердечной мышцы через **регулировку уровней сигнальных молекул,** таких как цАМФ (циклический аденозинмонофосфат), аденозин и другие нуклеотиды. Эти сигнальные молекулы, так же как и калиевые выпрямительные каналы, вовлечены в каскады внутриклеточной передачи сигнала от G-белков. Например, в случае сигнального каскада аденозиновых рецепторов (рис. 5), магний вовлечен в регулирование уровней аденозина, цАМФ, а также в фосфорилирование белков. Аденозин – сигнальная молекула, основной функцией которой является цитопротекция при гипоксии, ишемии или других видах стресса. Аденозин также характеризуется сильным противовоспалительным эффектом. В ряде случаев, аденозин применяется как средство предотвращения желудочковой тахикардии.

К цАМФ-зависимой внутриклеточной передаче сигнала имеет прямое отношение фермент аденилатциклаза, который, собственно, и синтезирует цАМФ. Аденилатциклазы активируются или тормозятся G-белками, которые в сочетании с мембранными рецепторами обеспечивают реакцию клетки на гормональные и другие стимулы. цАМФ является важной молекулой передачи сигнала от клеточных рецепторов к регуляторам транскрипции. В то же время, кальций ингибирует сердечную форму аденилатциклазы (ген ADCY6), замещая функционально необходимые ионы магния [15]. Все аденилатциклазы имеют весьма схожую пространственную структуру (рис. 6) и работают по каталитическому механизму, в котором используются два ключевых иона магния [16]. Понижение активности аденилатциклаз при дефиците магния также будет уменьшать сокращаемость клеток миокарда и, как следствие, может приводить к избыточной секреции адреналина (так как уменьшается объем крови, фактически перекачиваемый сердцем).

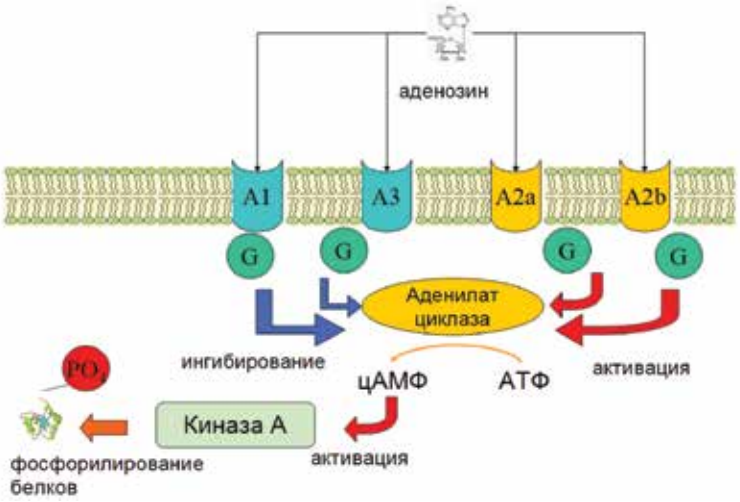


Рисунок 5. *Внутриклеточный сигнальный каскад аденозиновых рецепторов. Условные обозначения: A1, A2A, A2B, A3-аденозиновые рецепторы типа 1, 2 и 3; G, G-белки*

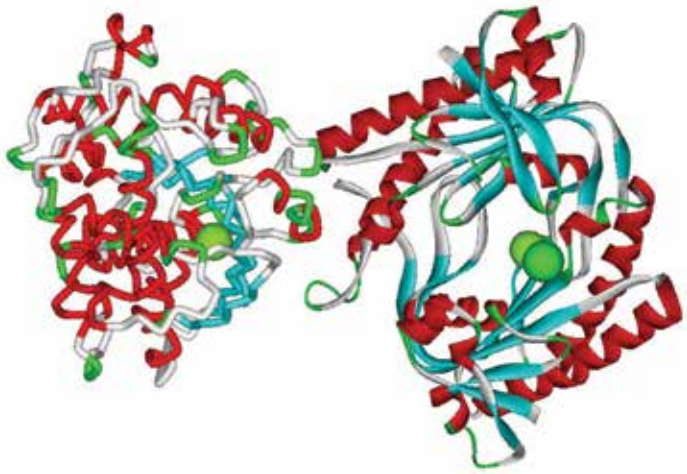


Рисунок 6. *Пространственная структура аденилатциклазы в комплексе с G-белком. (модель приготовлена на основе PDB файла 1CJK). И аденилатциклаза (справа), и глобула G-белка (слева) связывают ионы магния (сферы)*

Магний необходим для функции белков, отвечающих за **стабильность и реорганизацию цитоскелета** мышечных клеток. К этим белкам относятся, прежде всего, MARK киназы (MARK1, MARK2), CDC42-киназы (CDC42BPA, CDC42BPB, CDC42BPG), миотонин киназа (DMPK), калирин (KALRN) и О-маннозилтрансфераза 1 (POMT1). Последний белок отвечает за гликозилирование белков и дефекты в гене POMT1 являются причиной мышечных дистрофий [17]. Известно, что уровни миотонин киназы DMPK понижены в тканях у пациентов, страдающих миотонической дистрофией [18]. Титин (TTN) – ключевой компонент в сборке и функционировании муску-

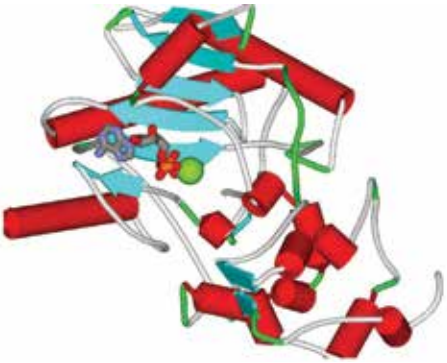


Рисунок 7. *Пространственная структура креатинкиназы (PDB файл 2GL6). Показаны ион магния и адениндинуклеотид в активном центре фермента*

латуры, обеспечивающий связь на уровне отдельных микрофиламентов, и взаимодействующий с тропомиозином и миозином. Дефекты в TTN являются причиной наследственных кардиомиопатий [19]. Таким образом, дефицит магния не только отрицательно влияет на сокращаемость миокарда, но также может приводить к долговременным неблагоприятным изменениям структуры и самих мышечных клеток.

Креатинкиназа (ген CKM, рис. 7) катализирует превращение аденозиндифосфата в аденозинтрифосфат, используя фосфокреатин как источник фосфата и образуют креатин как продукт реакции. В тканях с интенсивным метаболизмом (таких как миокард, мозг), фосфокреатин служит резервуаром энергии для быстрого синтеза АТФ при метаболической потребности. В клинической практике, достаточно часто используется тест на креатинкиназу. Нормальные значения должны быть в диапазоне 25-200 МЕ/л, а повышенные уровни свидетельствуют о повреждении мышечной ткани (прежде всего, миокарда). Таким образом, креатинкиназа необходима для оперативного поддержания энергетического метаболизма сердечной мышцы. Магний необходим для функции креатинкиназы [20] и недостаток магния будет способствовать снижению метаболизма миокарда.

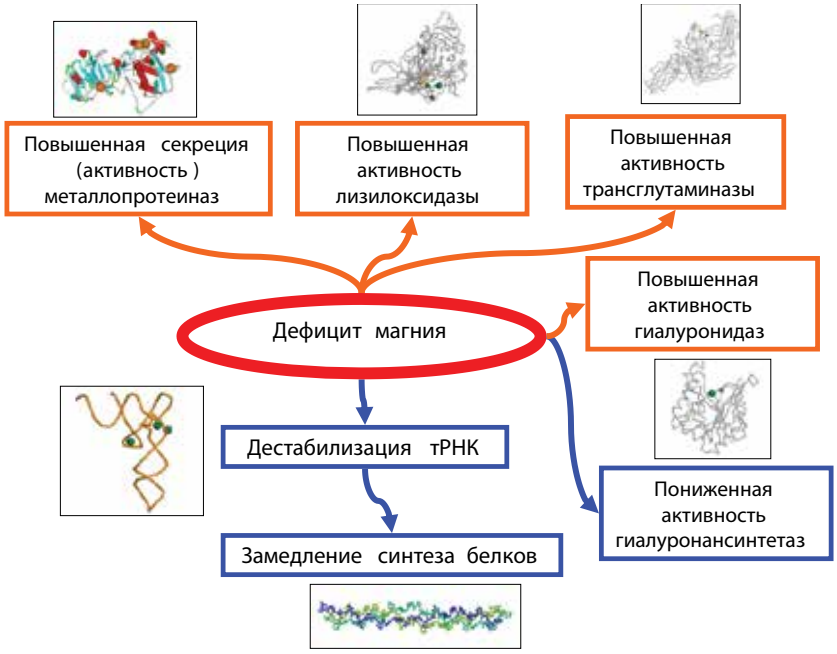


Рисунок 8. *Механизмы воздействия магния на структуру соединительной ткани*

Магний–зависимые белки метаболизма соединительной ткани

Ранее мы подробно проанализировали механизмы влияния магния на структуру соединительной ткани [21]. В целом, в магний-зависимое регулирование состояния соединительной ткани вовлечены по меньшей мере 20 белков. Возможные механизмы влияния дефицита магния на синтез и деградацию соединительной ткани включают активацию матричных металлопротеиназ, лизилоксидазы, глутаминазы, замедление синтеза коллагена, эластина и гиалуронана, а также снятие ингибирования магнием металлопротеиназ и гиалоуронидаз, деградирующих соединительную ткань (рис. 8).

При дефиците Mg^{2+} белковый синтез соединительной ткани замедляется, активность матричных металлопротеиназ увеличивается и внеклеточная матрица прогрессивно деградирует, так как структурная поддержка ткани (в частности, коллагеновые волокна) разрушается быстрее, чем синтезируется. На структуру соединительной ткани (в частности, хряща) могут также оказывать влияние магний-зависимые белки сигнальных путей пролиферации клеток и, прежде всего, активин-рецептор типа 2B (ACVR2B), активирующий SMAD транскрипционные регуляторы, что приводит к активации фибробластов и ускорению заживления ран.

Энергетический метаболизм

«Энергетический метаболизм» является достаточно широким понятием, включающим в себя анаболические и катаболические процессы белков, жиров и углеводов, которые, в конечном итоге, приводят к накоплению резерва клеточного АТФ, этой универсальной молекулы энергопереноса в биологических системах. Всего лишь 1 мМ ионов магния находится в организме в свободном состоянии, остальная часть биометалла связана с белками и растворимыми соединениями, такими как АТФ, миозин скелетной мышцы, тропонин-С миокарда, аминокислотами (в частности, с глицином, с аланином, с аспарагиновой кислотой и т.д.) и различными ферментами. Взаимодействия магния с АТФ наиболее важны для энергетического метаболизма: Mg^{2+} стабилизирует молекулу АТФ путем нейтрализации избыточного отрицательного заряда фосфатов.

Таблица 2. **Магний-зависимые белки энергетического метаболизма сердечной мышцы**

Ген	Белок	Функция
PRKAA1	AMP-активируемая протеинкиназа альфа-1	Выключает биосинтетические пути при истощении клеточного АТФ и в ответ на гипоксию
PRKAA2	AMP-активируемая протеинкиназа альфа-2	Выключение биосинтетических путей в ответ на гипоксию
ACSL1	КоА лигаза 1 длинно-цепочечных жирных кислот	Активация длинных цепей жирных кислот для синтеза клеточных липидов и для деградации
PGM3	Фосфоглюкомутаза 3	Гликолитический фермент
CLPP	Казеинолитическая пептидаза	Деградирует неправильно свернутые белки митохондрий
ENO2	Гамма-енолаза	Фермент гликолиза, уровни ENO2 резко возрастают при сердечно-сосудистых инцидентах
PFKP	6-фосфофруктокиназа	Фермент гликолиза
PKM2	Пируваткиназа M1/M2	Образование АТФ из фосфоенолпирувата
PKLR	Пируваткиназа R/L	Образование АТФ из фосфоенолпирувата
NMNAT1	NAD аденилтрансфераза 1	Синтез NAD
NMNAT2	NAD аденилтрансфераза 2	Синтез NAD
NUDT7	дифосфатаза кофермента А	Деградация кофермента А и его эфиров

В дополнение к взаимодействию магния с АТФ, имеющему важное значение для энергетического метаболизма, Mg-дефицит также негативно сказывается на функционировании многих белков ССС, которые поддерживают энергетический метаболизм и требуют магний в качестве кофактора. Эти Mg-зависимые белки участвуют в синтезе важных коферментов, в метаболизме углеводов (в частности, в гликолизе), а в митохондриях Mg-зависимые белки участвуют в метаболизме пирувата и жирных кислот (табл. 2). Понижение активности этих ферментов (и, прежде всего, гликолитических ферментов) является наиболее вероятным объяснением формирования инсулинорезистентности.

Никотинамид мононуклеотид (NAD), флавин-мононуклеотид (FMN), флавин аденин динуклеотид (FAD) и кофермент-А (CoA) служат **коферментами** многих различных ферментов и, прежде всего, ферментов, участвующих в реакциях энергетического метаболизма. Никотинамид мононуклеотид аденилтрансферазы 1 и 2 (гены NMNAT1, NMNAT2) катализируют формирование NAD из никотинамид рибонуклеотида и АТФ. Пероксисомальная кофермент А дифосфатаза (NUDT7) регулирует уровни CoA и ацил-CoA в ответ на требования метаболизма. Кофермент А играет ключевую роль в синтезе и окислении жирных кислот, а также в окислении пирувата в цикле лимонной кислоты.

Гликолитические ферменты енолаза (ENO2), фосфоглюкомутазы (PGM3) и 6-фосфофруктокиназа (PFKP) требуют магний в качестве кофактора (рис. 9). Енолаза, помимо известных функций в заключительном этапе гликолиза, также участвует в ряде других процессов, таких как контроль роста клеток, гипоксия и аллергический иммунный ответ. Фосфоглюкомутаза-1 является биосинтетическим белком, который участвует как в гликолизе, так и в глюконеогенезе. Фосфофруктокиназа конвертирует D-фруктоза-6-фосфат в 1,6-фруктоза-дифосфат и имеет важное значение для гликолитической деградации углеводов.

Магний-зависимые ферменты митохондриальной фракции ткани сердца участвуют в метаболизме пирувата и жирных кислот. Дефицит магния будет снижать активность каждого из

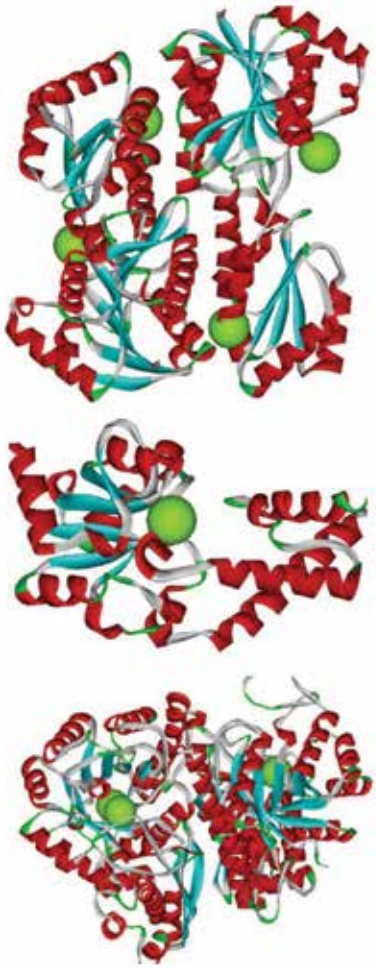


Рисунок 9. *Mg-зависимые белки гликолиза. Ионы магния, расположенные в активных участках ферментов, указаны как сферы. а) димер фосфофруктокиназы (модель на основе PDB 1pfk), б) фосфоглюкомутаза (PDB 1zol), с) димер енолазы (PDB 2akm)*

этих ферментов, приводя к снижению количества АТФ производимого в митохондриях.

Другие механизмы воздействия магний–зависимых белков на функционирование сердечно–сосудистой системы

Помимо рассмотренных выше белков, осуществляющих поддержку миокарда, структуры соединительной ткани и энергетический метаболизм, магний-зависимые белки необходимы и для ряда других молекулярно-физиологических механизмов, важных для сердечно-сосудистой функции. К этим механизмам относятся транспорт катионов, белки клеточного цикла, магний-зависимого ремонта ДНК, апоптоза и выживания клеток.

Транспорт катионов металлов не менее важен, чем транспорт жиров и высокомолекулярных соединений (белков, нуклеиновых кислот) посредством пузырьков. Катионы макро- и микроэлементов имеют решающее значение для поддержания здоровья материнского организма и плода. Кальциевые транспортеры ATP2B1 и ATP2B4 гидролизуют АТФ для удаления избыточного кальция из клетки. Медь-транспортирующая АТФаза (ATP7A) поддерживает транспорт меди для медь-зависимых белков в аппарате Гольджи, при повышенной внеклеточной меди регулирует отток меди из клетки. SLC41A1 является транспортером магния, а серин/треонин киназа «без лизина» 1 (WNK1) контролирует транспорт хлорида натрия. Дефекты в гене WNK1 являются причиной гипоалдостеронизма, характеризующегося тяжелой гипертонией и гиперкалиемией, возникающими как результат хлоридного шунта в почечном дистальном нефроне [22].

В молекулярной биологии **клеточным циклом** называется последовательность закономерно сменяющих друг друга фаз от образования клетки в результате деления до разделения её на две дочерние клетки следующего поколения. Клеточный цикл контролируется, в основном, двумя классами молекул: циклинами и циклин-зависимыми киназами [23]. Однако, помимо этих основных регуляторов цикла, сотни других белков вовлечены в поддержку прогрессии цикла и 12 из этих белков – магний-зависимые белки, найденные с высокими уровнями экспрессии в сердечной мышце (табл. 3). Дефицит магния приведет к падению активности этих белков, что абнормально затормозит прогрессию клеточного цикла и может инициировать процессы апоптоза – программированной смерти клеток.

Mg-зависимый ремонт ДНК. То, что обычно называют «ремонт

Таблица 3. **Магний-зависимые белки клеточного цикла (митотическое деление клетки)**

Ген	Белок	Функция
POLG	ДНК-полимераза гамма-1	Репликация митохондриальной ДНК
LATS2	LATS киназа 2	Формирование митотического веретена при делении клетки, негативный регулятор андрогенных рецепторов.
MAP3K11	Митоген-активируемая киназа 11	Организация микротрубочек в ходе клеточного цикла
TOP1MT	Митохондриальная топоизомераза I	Стабилизирует митохондриальную ДНК при репликации
MAPK4	Митоген-активируемая киназа 4	Фосфорилирование белка 2 ассоциированного с микротрубочками (MAP2), способствует инициации цикла
MAPK6	Митоген-активируемая киназа 6	Инициация цикла клеточного деления
NEK4	Протеинкиназа Nek 4	Необходима для прогрессии цикла клеточного деления, ингибирование приводит к апоптозу
NEK6	Протеинкиназа Nek 6	Ингибирование приводит к апоптозу
NEK9	Протеинкиназа Nek 9	Ингибирование приводит к апоптозу
PTEN	Фосфатидилинозитол фосфатаза	Модулирует прогрессию клеточного цикла и выживание клеток, тормозит миграцию клеток и метаболизм глюкозы в жировой ткани
RNASEH2A	Рибонуклеаза H2	Репликация ДНК при делениии клетки
SRPK1	Протеинкиназа SR 1	Регулирование сплайсинга, стабилизирует хроматин при сегрегации хромосом во время клеточного деления
SRPK2	Протеинкиназа SR 2	Регулирование сплайсинга, стабилизация хроматина
PPM1G	Фосфатаза 1G	Регулировка прогрессии клеточного цикла
PPM1K	Митохондриальная фосфатаза 1K	Регулирует проницаемость митохондриальных пор, необходима для выживания и развития клеток

ДНК», подразумевает совокупность различных внутриклеточных процессов, направленных на выявление и исправление повреждений геномной ДНК. Умеренное количество повреждений ДНК может привести к ингибированию деления клеток (арест клеточного цикла) и индукции генов, ответственных за пост-репликационный ремонт, рекомбинацию, вырезание нуклеотидов генов и контроль стабильности мРНК [23]. Активность ряда белков репарации ДНК, найденных в тканях сердца, зависит от магния (табл. 4). Таким образом, дефицит магния приведет к замедлению процессов репарации ДНК, что негативно скажется на выживании клеток миокарда и других тканей сердца, особенно в условиях стресса.

Магний и белки, ответственные за апоптоз и выживание клеток. Регуляция выживания и роста клеток включает ряд перекрывающихся каскадов внутриклеточной сигнализации. Mg-зависимые белки, связанные с процессами пролиферации клеток, принадлежат к нескольким из этих молекулярных каскадов. Все эти Mg-зависимые белки поддерживают процессы пролиферации и дефицит магния приведет к менее интенсивной пролиферации и, следовательно, менее интенсивному восстановлению клеток сердечной мышцы (в особенности клеток, потерянных при ишемии).

Полный список магний-зависимых белков связанных с пролиферацией представлен в табл. 5. Большинство белков являются MAPK киназами, активность которых важна для передачи внутриклеточных сигналов и апоптоза и выживания клеток. Некоторые из Mg-зависимых белков относятся к TGF-бета (transforming growth factor beta) сигнальным путям. Трансформирующий фактор роста играет важнейшую роль в регенерации тканей, клеточной дифференциации, эмбриональном развитии и регулировании иммунной системы. Воздействие TGF на клетки в культуре приводит к сверхпролиферации клеток и к их перерастанию. TGF-бета сигнальные пути вовлечены в патогенез преэклампсии [28]. TGF-бета-рецептор (TGFBR1) активизирует транскрипционные регуляторы SMAD-типа. Активин рецептор-подобный белок 1 (ACVRL1) связывает и TGF-бета, и активин и необходим для развития отчетливых артерий и вен. Серин/треонин протеинкиназы типа WNK модулируют сигнальные пути типа SMAD.

Систематический анализ и терапевтические приложения

Как показывают приведенные выше результаты систематического анализа молекулярных функций магний-зависимых белков, магний оказывает разностороннее воздействие на метаболизм, структуру и функцию сердца и всей ССС. Принимая во внимание, что частота встречаемости дефицита магния составляет 30-50% в различных популяциях, становится очевидным, что у значительного количества кардиоваскулярных пациентов будет наблюдаться та или иная степень дефицита магния. Соответственно, многие из описываемых выше молекулярных функций будут замедлены, что приведет к большей восприимчивости к кардиоваскулярным инцидентам, таким как инфаркт миокарда. Из вышеприведенного анализа также следует, что постинфарктное восстановление функционального состояния сердечной мышцы также будет затруднено при дефиците магния (вследствие дисбаланса апоптоза и пролиферации, ослабленной структуры соединительной ткани и т.д.).

Помимо непреходящей роли магния в физиологии ССС, существует другая сторона вопроса в фармакологической коррекции магний-дефицита – биодоступность магния в различных препаратах. Наилучшей биодоступностью обладают натуральные источники магния – овощи, фрукты, орехи и т.д. Однако, восполнение магниевого дефицита при заболеваниях ССС не может проводиться только за счет коррекции диеты и фармакологическая поддержка магниевыми препаратами необычайно важна. Препараты неорганического магния, такие как магний сульфат, обладают крайне низкой биодоступностью магния и рядом выраженных побочных эффектов (Громова, 2006). Использование препаратов второго поколения, основанных на органических солях магния и обладающих высокой биодоступностью, является намного более перспективным в магниевой фармакотерапии.

Один из таких препаратов – Магне В6® Премиум, состоящий из цитрата магния и пиридоксина. Исследования доказательной медицины показали терапевтическую эффективность данного препарата [29-31]. Ниже мы рассматриваем метаболи-

Таблица 4. **Магний-зависимые белки ремонта (репарации) ДНК**

Ген	Белок	Функция
ERCC2	Геликаза базального фактора транскрипции	Ремонт ДНК по механизму «вырезания нуклеотидов», регулирование витамин D-рецепторов
PolK	ДНК-полимераза каппа	Репарация ДНК
RECQL	АТФ-зависимая ДНК хеликаза Q1	Репарация ДНК, взаимодействует с EXO1 и MLH1.
TLK2	Серин/треонин киназа TL 2	Репарация ДНК, сборка хроматина
TREX1	3’ репарационная экзонуклеаза 1	Репарация ДНК
TREX2	3’ репарационная экзонуклеаза 2	Репарация ДНК

Таблица 5. **Магний-зависимые белки выживания и роста клеток**

Ген	Белок	Функция
AGK	Ацилглицерол киназа	Фосфорилирование моноацилглицерина с образованием лизофосфатидной кислоты, в результате чего активируются MAPK сигнальные пути ведущие к усилению роста клеток
BMPR2	Рецептор типа 2 белка морфогенеза костей	Связывание БМК-7, БМК-2 и БМК-4, активация SMAD транскрипционных регуляторов, пульмонарная гипертония
CDIPT	Фосфатидилинозитол синтаза	Фосфатидилинозитол – важнейшая вторичная сигнальная молекула в передаче сигнала от G-белковых рецепторов, регулирующих рост клеток и кальциевые сигнальные каскады
CRRK	Церамидкиназа	Фосфорилирует церамид, сигнальную молекулу, участвующую в пролиферации клеток, апоптозе, фагоцитозе, и воспалении
MAPK11	Митоген-активируемая киназа 11	Активируется при изменении осмолярности внеклеточной среды, цитокинами, или при стрессе
MAPK12	Митоген-активируемая киназа 12	Активируется провоспалительными цитокинами, при стрессе, играет роль в дифференциации миобластов
MAPK14	Митоген-активируемая киназа 14	Активируется провоспалительными цитокинами, при стрессе, важна для синтеза или секреции IL-6
MAP2K5	Митоген-активируемая киназа 5	Защита клеток от стресса вызванного апоптозом, выживание клеток миокарда и нервной системы
NUAK1	SNF киназа 1	Подавляет-Fas индуцированный апоптоз путем фосфорилирования каспазы-6
CARK	Анкиринкиназа	Способствует кардиомиогенезу, защищает миокард от ишемических повреждений путем пресечения p38/JNK-апоптоза
PINK1	Митохондриальная киназа PINK1	Защищает митохондрии от избыточного стресса
STK25	Серин/треонин киназа 25	Реакция на окислительный стресс, регулирует транспорт белков и клеточную адгезию

ческие эффекты компонентов препарата, которые не только способствуют лучшему биоусвоению магния, но и сами по себе положительно воздействуют на энергетический метаболизм кардиоваскулярной системы. Пиридоксин, в частности, способствует понижению стресса и уровней гомоцистеина.

Цитрат магния – одна из органических солей, используемых для изготовления современных магний-содержащих препаратов. Так как цитрат является органической и хорошо растворимой формой магния, это в значительной степени обуславливает его высокую биоусвояемость. Однако, хорошая растворимость в воде – далеко не единственная особенность цитрата магния, который также характеризуется рядом специфических молекулярных эффектов.

Эти эффекты включают участие магния как центрального субстрата цикла Кребса (который даже имеет альтернативное название «цитратный цикл»), взаимодействия с белками-транспортерами дикарбоксилатов и физико-химические особенности самой молекулы цитрата. Следует подчеркнуть, что все метаболиты цитрата – эссенциальные эндогенные молекулы. Практически полная утилизация цитрата (превращение в углекислый газ и воду) делает его идеальным переносчиком магния [34]. В некотором роде, цитрат – идеальная, полностью биодеградирующаяся, «экологически чистая тара» для транспорта магния внутрь клеток, которая к тому же еще служит эффективным топливом.

В работе [34] нами был проведен систематический анализ литературы по фармакологии и клиническим исследованиям цитрата магния. В целом, цитрат магния применяется в терапии более 50 лет и используется для профилактики образования почечных камней (25 исследований), при лечении и профилактике гипомагнеземии и гипокалиемии (8), при сосудистых заболеваниях (5) и в акушерстве (4 исследования). Другое медицинское применение цитрата магния (3 исследования) включает нормализацию минеральной плотности костей, лечение синдрома беспокойных ног и бронхиальной астмы. Применение цитрата магния способствует компенсации гипокалиемии, т.к. магний обладает калий-сберегающим эффектом. Цитрат магния очень перспективен при лечении сосудистых заболеваний.

Пиридоксин является важным фармакокинетическим и

фармакодинамическим синергистом магния. Препараты на основе цитрата магния и пиридоксина характеризуются синергидным антистрессорным и антигипертоническим действием. Основными ролями пиридоксина являются, по всей видимости, увеличение биодоступности магния, а также нормализация катехоламинового метаболизма, который требует пиридоксаль фосфат в качестве кофактора. Эти эффекты были проанализированы нами ранее в работе [35]. В частности, дефицит пиридоксина снижает активность цистатионин бета-синтазы (ЦБС, ген CBS, см. рис. 10) , что приводит к гипергомоцистеинемии. В то же время, антистрессорный эффект пиридоксина был показан как в экспериментах на животных [36], так и у людей [37]. Низкие уровни пиридоксина в плазме были ассоциированы с симптомами депрессии [38]. Пищевые добавки витамина B6 могут предотвращать гипертонию [39]. Лечение гипертоников пиридоксиновыми препаратами позволяет существенно сократить систолическое и диастолическое АД, а также уровни адреналина и норадреналина в плазме крови [40,41].

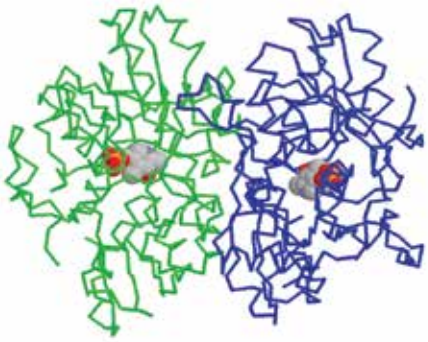


Рисунок 10. *Димер цистатионин бета-синтетазы (PDB код 1jbq) – фермента, перерабатывающего гомоцистеин. Молекула пиридоксаль фосфата расположена в активном центре*

Заключение

В данной работе мы провели анализ молекулярных функций магний-зависимых белков тканей сердца и рассмотрели основные молекулярные механизмы, через которые дефицит магния будет приводить к неполноценному функционированию ССС. К данным механизмам относятся, в частности, управление ионными каналами, регулировка уровней сигнальных молекул, гликолиз, везикулярный транспорт, внутриклеточная сигнализация от цитокинов, влияние на метаболизм соединительной ткани, апоптоз и пролиферация клеток. Восполнение дефицита магния посредством пищевых добавок или правильно сбалансированной диеты будет способствовать восстановлению нормального функционирования данных молекулярных каскадов, оказывая, таким образом, положительное влияние на ССС. Как известно, применение солей магния в комплексной программе лечения, наряду с другими метаболическими, физическими и психологическими мерами терапевтического воздействия, имеет положительный эффект на выживание и самочувствие пациентов с ИБС. Сформулированная обобщенная картина влияния магния на сердечно-сосудистую систему на молекулярном уровне также указывает на множественные механизмы, через которые осуществляется терапевтическое воздействие препаратов органического магния у кардиоваскулярных пациентов. ■

Литература

1. Torshin I.Yu., Gromova O.A. Magnesium and pyridoxine: fundamental studies and clinical practice // Nova Science, NY, 2009. ISBN–10: 1–60741–704–9.
2. Konishi M, Tashiro M, Inoue H. Magnesium and cardiac function. Clin Calcium. 2012 Aug;22(8):1173-9.
3. Schimpf R, Borggrefe M, Wolpert C. Clinical and molecular genetics of the short QT syndrome. Curr Opin Cardiol. 2008;23(3):192-198.
4. Redondo PC, Salido GM, Pariente JA. SERCA2b and 3 play a regulatory role in store-operated calcium entry in human platelets. Cell Signal. 2008;20(2):337-46 .
5. Louch WE, Vangheluwe P, Bito V. Phospholamban ablation in hearts expressing the high affinity SERCA2b isoform normalizes global Ca^2+ homeostasis but not Ca^2+-dependent hypertrophic signaling. Am J Physiol Heart Circ Physiol. 2012 Jun 15;302(12):H2574-82.
6. Oudit GY, Sun H, Trivieri MG, Koch SE. L-type Ca2+ channels provide a major pathway for iron entry into cardiomyocytes in iron-overload cardiomyopathy. Nat Med. 2003;9(9):1187.
7. Antzelevitch C, Pollevick GD. Loss-of-function mutations in the cardiac calcium channel underlie a new clinical entity characterized by ST-segment elevation, short QT intervals, and sudden cardiac death. Circulation. 2007;115(4):442-9.
8. Sausbier M, Hu H, Arntz C, Feil S. Cerebellar ataxia and Purkinje cell dysfunction caused by Ca2+-activated K+ channel deficiency. Proc Natl Acad Sci U S A. 2004;101(25):9474-8.
9. Loaiza R, Benkusky NA, Powers PP. Heterogeneity of ryanodine receptor dysfunction in a mouse model of catecholaminergic polymorphic ventricular tachycardia. Circ Res. 2013 Jan 18;112(2):298-308.
10. Priori SG, Napolitano C, Tiso N, Memmi M, Vignati G, Bloise R, Sorrentino V, Danieli GA. Mutations in the cardiac ryanodine receptor gene (hRyR2) underlie catecholaminergic polymorphic ventricular tachycardia. Circulation. 2001;103(2):196-200.
11. Lehnart SE, Mongillo M, Bellinger A, Lindegger N, Chen BX, Hsueh W, Reiken S, Wronska A, Drew LJ, Ward CW, Lederer WJ, Kass RS, Morley G, Marks AR. Leaky Ca2+ release channel/ryanodine receptor 2 causes seizures and sudden cardiac death in mice. J Clin Invest. 2008;118(6):2230-2245.
12. Hymel L, Schindler H, Inui M, Fleischer S. Reconstitution of purified cardiac muscle calcium release channel (ryanodine

receptor) in planar bilayers. Biochem Biophys Res Commun. 1988;152(1):308-314.
13. Chugun A, Sato O, Takeshima H, Ogawa Y. Mg2+ activates the ryanodine receptor type 2 (RyR2) at intermediate Ca2+ concentrations. Am J Physiol Cell Physiol. 2007;292(1):C535-44.
14. Pessah IN, Stambuk RA, Casida JE. Ca2+-activated ryanodine binding: mechanisms of sensitivity and intensity modulation by Mg2+, caffeine, and adenine nucleotides. Mol Pharmacol. 1987;31(3):232-238.
15 Collins TP, Terrar DA.Ca(2+)-stimulated adenylyl cyclases regulate the L-type Ca(2+) current in guinea-pig atrial myocytes. J Physiol. 2012 Apr 15;590(Pt 8):1881-93.
16. Zimmermann G, Zhou D, Taussig R. Mutations uncover a role for two magnesium ions in the catalytic mechanism of adenylyl cyclase. J Biol Chem. 1998;273(31):19650-19655.
17. van Reeuwijk J, Maugenre S, van den Elzen C. The expanding phenotype of POMT1 mutations: from Walker-Warburg syndrome to congenital muscular dystrophy, microcephaly, and mental retardation. Hum Mutat. 2006;27(5):453-459.
18. Ishigaki K, Muto A, Osawa M. Clinical features and care of patients with congenital and childhood-onset myotonic dystrophy. Rinsho Shinkeigaku. 2012;52(11):1264-6.
19. Itoh-Satoh M, Hayashi T, Nishi H, Koga Y, Arimura T. Titin mutations as the molecular basis for dilated cardiomyopathy. Biochem Biophys Res Commun. 2002;291(2):385-393.
20. Yang YC, Kao LS. Regulation of sodium-calcium exchanger activity by creatine kinase. Adv Exp Med Biol. 2013;961:163-73.
21. Грачева О.Н., Громова ОА. Дисплазия соединительной ткани у беременных, М., 2012, 236 с.
22. Wilson FH, Disse-Nicodeme S, Choate KA, Ishikawa K, Nelson-Williams C, Desitter I, Gunel M, Milford DV, Lipkin GW, Achard JM, Feely MP, Dussol B, Berland Y, Unwin RJ, Mayan H, Simon DB, Farfel Z, Jeunemaitre X, Lifton RP. Human hypertension caused by mutations in WNK kinases. Science. 2001;293(5532):1107-1112.
23. Alberts B, Johnson A, Lewis J, Raff M, Roberts R, Walter P. Molecular Biology of the Cell, 4th edition, Garland Science, 2002, ISBN 0815340729.
24. Tam M, Gomez S, Gonzalez-Gross M, Marcos A. Possible roles of magnesium on the immune system. Eur J Clin Nutr. 2003;57(10):1193-1197.
25. Locksley RM, Killeen N, Lenardo MJ. The TNF and TNF receptor superfamilies: integrating mammalian biology. Cell. 2001;104(4):487-501.
26. Sugimoto J, Romani AM, Valentin-Torres AM. Magnesium decreases inflammatory cytokine production: a novel innate immunomodulatory mechanism. J Immunol. 2012 Jun 15;188(12): 6338-46.
27. Weglicki WB, Chmielinska JJ, Kramer JH, Mak IT. Cardiovascular and intestinal responses to oxidative and nitrosative stress during prolonged magnesium deficiency. Am J Med Sci. 2011 Aug;342(2):125-8.
28. Taki A, Abe M, Komaki M. Expression of angiogenesis-related factors and inflammatory cytokines in placenta and umbilical vessels in pregnancies with preeclampsia and chorioamnionitis/funisitis. Congenit Anom (Kyoto). 2012 Jun;52(2):97-103.
29. Шилов АМ, Святов ИС, Чубарев МВ, Санодзе ИД. Лечение и профилактика гипер и дислипидемий посредством-магний-содержащих препаратов. Клин Мед. 1998;76(4):35-7.
30. Шилов А.М., Мартынов А.И., Святов И.С., Чубарев М.В. и др. Влияние магний-содержащих препаратов на реологию и коагуляцию крови крови у пациентов с ишемией сердца. Клин Мед. 1999;77(10):39-41.
31. Святов И.С., Шилов А.М. Магний-природный антагонист кальция. Клин Мед. 1996;74(3):54-6.
32. Awade AC, Cleuziat P, Gonzales T, Robert-Baudouy J. Pyrrolidone carboxyl peptidase (Pcp): an enzyme that removes pyroglutamic acid (pGlu) from pGlu-peptides and pGlu-proteins. Proteins. 1994;20(1):34-51.
33. Abraham GN, Podell DN. Pyroglutamic acid. Non-metabolic formation, function in proteins and peptides, and characteristics of the enzymes effecting its removal. Mol Cell Biochem. 1981;38 Spec No:181-190.
34. Торшин И.Ю., Громова О.А. 25 мгновений молекулярной фармакологии. А-гриф, 2012, 688 С.
35. Торшин И.Ю., Громова О.А., Гусев Е.И. Молекулярные механизмы антистрессорного воздействия магний-пиридоксиновых препаратов. Ж. невр. псих. им. Корсакова, 2008.
36. Henrotte JG, Franck G, Santarromana M, Nakib S, Dauchy F, Boulu RG. Effect of pyridoxine on mice gastric ulcers and brain catecholamines after an immobilization stress. Ann Nutr Metab. 1992;36(5-6):313-317.
37. Bell IR, Edman JS, Morrow FD, Marby DW, Perrone G, Kayne HL, Greenwald M, Cole JO. Brief communication. Vitamin B1, B2, and B6 augmentation of tricyclic antidepressant treatment in geriatric depression with cognitive dysfunction. J Am Coll Nutr. 1992;11(2):159-163.
38. Hvas AM, Juul S, Bech P, Nexo E. Vitamin B6 level is associated with symptoms of depression. Psychother Psychosom. 2004;73(6):340-343.
39. Vasdev S, Wadhawan S, Ford CA, Parai S, Longerich L, Gadag V. Dietary vitamin B6 supplementation prevents ethanol-induced hypertension in rats. Nutr Metab Cardiovasc Dis. 1999;9(2):55-63.
40. Aybak M, Sermet A, Ayyildiz MO, Karakilcik AZ. Effect of oral pyridoxine hydrochloride supplementation on arterial blood pressure in patients with essential hypertension. Arzneimittelforschun 1995;45(12):1271-1273.
41. van Dijk RA, Rauwerda JA, Steyn M, Twisk JW, Stehouwer CD. Long-term homocysteine-lowering treatment with folic acid plus pyridoxine is associated with decreased blood pressure but not with improved brachial artery endothelium-dependent vasodilation or carotid artery stiffness: a 2-year, randomized, placebo-contr Arterioscler Thromb Vasc Biol. 2001;21(12):2072-2079.

НЕРВНИЧАЕТЕ? Возможно у вас дефицит магния.

МАГНЕ $B_6^{®}$ ПРЕМИУМ

Показания к применению
Установленный дефицит магния, изолированный или ассоциированный.
Комбинация следующих симптомов может свидетельствовать о дефиците магния:
-нервозность, раздражительность, легкие тревожные состояния, преходящая усталость, небольшие нарушения сна
-признаки тревоги, такие как желудочно-кишечные спазмы или учащенное сердцебиение (без какой-либо патологии со стороны сердца)
- мышечные судороги, ощущение покалывания в мышцах

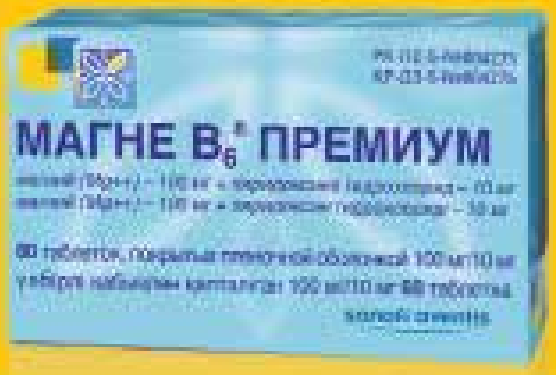
Способ применения и дозы
Таблетки следует принимать целиком, запивая стаканом воды.
Взрослые: 3-4 таблетки в сутки, разделенные на 2-3 приема, во время еды.
Дети в возрасте старше 6 лет (весом около 20 кг): 10-30 мг/кг/сутки (0,4-1,2 ммоль/кг/сутки), что составляет 2-4 таблетки в сутки, разделенные на 2-3 приема, во время еды.
Лечение следует прекратить после нормализации уровня магния в крови.
Обычно продолжительность лечения составляет один месяц.

Побочные явления
диарея, абдоминальная боль, кожные реакции, аллергические реакции

Противопоказания
- повышенная чувствительность к одному из компонентов
- тяжелая почечная недостаточность (клиренс креатинина менее 30 мл/мин)
- одновременный прием с ливодопой

Особые указания
Таблетки предназначены только для взрослых и детей старше 6 лет.
Магний может применяться при любом сроке беременности только при необходимости по назначению врача.
Каждый компонент магний или витамин B6 индивидуально считается совместимым с лактацией.

Условия отпуска из аптек
Без рецепта



Узнай больше на
www.magneb6.ru

Перед применением внимательно изучите Инструкцию по применению

ТОО «Санофи-авентис Казахстан»
050018, г.Алматы, ул. Кунаева, 216
Тел.: 8(727)2445096, 2445097, факс: 8(727)2582596
www.sanofi-aventis.kz

SANOFI

Разрешение № 3397 от 31.05.2012 г.
РК-ЛС-5-№004275 от 22.07.2011

Высокоселективный β_1–адреноблокатор длительного действия с вазодилатирующими свойствами небиволол в лечении больных с хронической ишемической болезнью сердца

Лупанов В.П.
Институт клинической кардиологии им. А.Л. Мясникова, г. Москва

β–адреноблокаторы при стабильной стенокардии напряжения

В настоящее время доказана высокая эффективность и безопасность β-адреноблокаторов (β-АБ) при всех формах ишемической болезни сердца (ИБС; стабильная и нестабильная стенокардия, постинфарктный кардиосклероз), при артериальной гипертонии (АГ), хронической сердечной недостаточности (ХСН). β-АБ широко используют при лечении стенокардии, т.к. они способны уменьшать адренергическое влияние на сердце, благодаря чему снижаются частота сердечных сокращений (ЧСС), систолическое АД, реакция сердечно-сосудистой системы на физическую нагрузку и эмоциональный стресс. Это, в свою очередь, приводит к снижению потребления кислорода миокардом и устраняет дисбаланс между его потребностью и доставкой к ишемизированной зоне. β-АБ являются эффективными антиангинальными средствами, которые увеличивают толерантность к физической нагрузке (ФН), уменьшают частоту приступов стенокардии и потребность в короткодействующих нитратах.

В рекомендациях Европейского общества кардиологов по диагностике и лечению стенокардии [1] β-АБ относятся к I классу рекомендаций (польза и эффективность лечебного воздействия которых доказаны и/или общепризнаны) и уровню доказательств А (основанных на результатах многочисленных рандомизированных клинических исследований или мета-анализе). Для симптоматической и противоишемической терапии, эффективного уменьшения симптомов стенокардии и ишемии миокарда рекомендуется начинать лечение с β-АБ.

β-АБ различаются: по селективности действия в отношении β_1-адренорецепторов, расположенных в сердце; по наличию или отсутствию дополнительных свойств, в первую очередь – способности вызывать вазодилатацию; наличию или отсутствию собственной симпатомиметической активности; по продолжительности действия [2-4].

Показаниями к применению β-АБ являются: стенокардия напряжения, стенокардия при сопутствующей АГ, сопутствующая ИБС сердечная недостаточность, немая (безболевая) ишемия миокарда, ишемия миокарда при нарушениях ритма сердца [1, 5, 6]. При отсутствии прямых противопоказаний, β-АБ назначают всем больным ИБС, особенно после инфаркта миокарда (ИМ), т.к. при этом снижается смертность от ИБС и частота повторных ИМ.

Основной целью терапии больного ИБС является улучшение отдаленного прогноза, что является одной из основных задач вторичной профилактики [7-9]. β-АБ – основные средства вторичной профилактики ИБС после перенесенного ИМ и хирургической реваскуляризации миокарда.

Селективные β–адреноблокаторы при лечении больных ИС

При лечении больных ИБС со стабильной стенокардией предпочтение следует отдавать селективным β-АБ, не имеющим собственной симпатомиметической активности, обладающим значительным периодом полувыведения. Такие препараты имеют все положительные свойства β-АБ; при их назначении снижается риск побочных эффектов по сравнению с неселективными β-АБ; их можно принимать 1 или 2 раза в сутки (табл.).

Врач может реально оценить лишь собственно антиангинальное действие препаратов. Для этого следует рекомендовать больным вести дневник и регистрировать в нем количество приступов стенокардии, перечень и дозы принимаемых лекарств, а также общий уровень своей физической активности. По динамике этих показателей можно судить об эффективности назначенного лечения. Степень блокады β-адренорецепторов можно оценить с помощью пробы с дозированной ФН. Антиангинальную терапию считают эффективной, если удается полностью устранить стенокардию или перевести больного в I ФК из более высокого класса при сохранении хорошего качества жизни. Результаты нагрузочной пробы до лечения сравнивают с данными, полученными на фоне лечения [13, 14]. При этом протокол проб и критерии их прекращения должны быть одинаковыми. Лечение можно считать эффективным, если на его фоне переносимость ФН увеличилась не менее чем на 1 ступень стандартного протокола Bruce на тредмиле.

Свойством кардиоселективности (способности избирательно блокировать β_1-адренорецепторы миокарда) обладают: небиволол, бисопролол, метопролол, атенолол, бетаксолол и др. Эти лекарственные препараты значительно реже, чем неселективные β-АБ, вызывают побочные эффекты терапии и поэтому могут применяться у больных при склонности к бронхоспазму и с нарушениями периферического кровообращения [15].

Небиволол – суперселективный β_1-адреноблокатор III поколения. Он представляет собой рацемическую смесь двух энантиомеров (D- и L-небиволола в равных количествах). Способность облегчать высвобождение NO для реализации сопутствующего вазодилатирующего эффекта свойственна обоим энантиомерам. β-блокирующая активность присуща обоим энантиомерам, но в большей степени – L-небивололу. По-видимому, рацемическая смесь небиволола позволяет достичь наиболее полного клинического эффекта препарата как β-АБ [13, 16]. У небиволола отношение β_2 к β_1-блокирующей активности (индекс β_1-селективности) составляет 1:321 [17], в то время как у бисопролола – 1:75, атенолола и бетаксолола – 1:35, метопролола – 1:20. Кардиоселективность β-АБ снижается или полностью исчезает при назначении высоких доз препаратов. Кардиоселективность β-АБ может изменяться в зависимости от функционального состояния миокарда (например, она снижается при сердечной недостаточности).

Небиволол при стабильной стенокардии напряжения

Небиволол конкурентно и избирательно блокирует синаптические и внесинаптические β_1-адренорецепторы, делая их недоступными для катехоламинов. Препарат модулирует высвобождение эндогенного вазодилатирующего (релаксирующего) фактора – оксида азота – в эндотелии сосудов [endothelial L-arginine/nitric oxide (NO) system], играющего важную роль в качестве эндогенного регулятора сосудистого тонуса [18-20]. Повреждение и дисфункция эндотелия при атеросклерозе, ангиопатиях, артериальной гипертензии и ИБС приводят к снижению выработки NO. Результатом снижения синтеза NO является вазоконстрикция и повышение АД, нарушение кровотока и ишемия. Эндотелиальная дисфункция рассматривается как один из важнейших компонентов патогенеза сердечно-сосудистых заболеваний, включая ИБС, гипертонию и сердечную недостаточность, поскольку способствует повышению сосудистого сопротивления, нарушению кровотока и развитию атеросклероза.

В настоящее время, помимо β_1- и β_2-адренорецепторов, идентифицированы β_3- и β_4-адренорецепторы, которые расположены в различных органах и тканях организма, в том числе и тканях сердца [21-23]. Особенности метаболизма небиволола определяют его клинические преимущества: возможность приема один раз в сутки, отсутствие необходимости коррекции дозы при патологии печени, почек и у пожилых пациентов, при совместном применении с другими лекарственными препаратами, а также высокая безопасность лечения больных ИБС с сопутствующими заболеваниями, такими как сахарный диабет (СД), метаболический синдром, хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ), патология периферических артерий.

Таким образом, селективный β_1-адреноблокатор небиволол по своей химической структуре значительно отличается от классических β-АБ и обладает существенной вазодилатирующей активностью, обусловленной его способностью модулировать (стимулировать) высвобождение из эндотелия сосудов фактора расслабления эндотелия (EDRF) – оксида азота. Механизмы, лежащие в основе способности не-

биволола инициировать экспрессию оксида азота, до конца не ясны [24]. Однако большинство исследователей полагают, что в основе этого феномена лежит и/ или активация эндотелиальной NO-синтазы (eNOS) посредством связывания метаболита небиволола с β_2-адренорецепторами [25], и/или активация небивололом β_3-адренорецепторов [17, 26], и/или стимуляция выделения эндотелием аденозинтрифосфата [27].

Небиволол является липофильным соединением. Он быстро адсорбируется вне зависимости от приема пищи. Его биодоступность составляет 12-96%, причем 98% препарата находится в плазме крови в связанном с белками состоянии. При приеме внутрь максимальная концентрация в плазме крови достигается через 0,5-2 ч. Период полувыведения небиволола составляет 10 ч, его метаболитов – 20 ч. Препарат экскретируется с желчью через кишечник (60%) и в виде метаболитов с мочой (40%).

В одной таблетке небиволола (Небилет®, Берлин-Хеми/Менарини АГ, Германия) содержится действующее вещество небиволол гидрохлорид микронизированный 5,45 мг (что соответствует 5,00 мг небиволола).

Небиволол лишен неблагоприятного вазопрессорного действия на периферические сосуды, характерного для многих β-АБ. Механизм действия препарата сложный и до конца не выяснен. Более точный механизм потенцирования системы L-аргинин-NO пока неизвестен, но, по-видимому, он не связан с блокадой β-адренорецепторов. Например, в отличие от других АБ (пропранолола, атенолола, бисопролола и др., за исключением карведилола) концентрация в плазме небиволола не увеличивается при нагрузке, т.е. не происходит сопутствующего высвобождения из адренергических клеток адреналина и норадреналина [28]. Под действием небиволола происходит стимуляция активности NO-синтазы в эндотелиальных клетках и увеличение продукции NO, что вызывает эндотелий-зависимую релаксацию коронарных артерий [29, 30]. Кроме того, установлены: дезагрегационное действие небиволола и уменьшение системного оксидантного действия при его приеме (способствующих стабилизации NO), а длительная стимуляция β_3-кардиальных адренорецепторов вызывает отрицательный инотропный эффект на миокард и активацию NO-синтазы [31, 32]. Механизм действия небиволола на эндотелий сосудов, возможно, связан с повышением уровня внутриклеточного кальция и потенцированием синтеза NO через нерецепторные механизмы.

Не исключено, что в улучшение кровоснабжения миокарда может вносить вклад в способность β-АБ в случае длительного применения стимулировать продукцию простагландинов ($ПГЕ_2$ и $ПП_2$) эндотелием сосудов, т.к. хорошо известно, что простагландины играют важную роль в ауторегуляции сосудистого тонуса, способствуя расслаблению гладкой мускулатуры сосудов.

Неослабевающий интерес к препарату сопровождается увеличением числа публикаций, обзоров, клинических исследований, посвященных механизму действия, клинической эффективности небиволола при различных сердечно-сосудистых заболеваниях [12, 33, 34].

При применении β-АБ, в том числе и небиволола, лечение следует назначать в дозах, дающих явный эффект β_1-блокады. Критерием блокады β_1-адренорецепторов служит отчетливое урежение ЧСС в покое. Считается, что при назначении β-АБ ЧСС в покое не должна превышать 55-60 ударов в минуту. При определении дозы β-АБ необходимо также учитывать ЧСС и АД при физической нагрузке. Полагают, что критерием эффективности при подборе дозы β-АБ у пациентов со стабильной стенокардией напряжения является не только уменьшение ЧСС, но и понижение систолического АД до 120-110 мм рт. ст., что свидетельствует о реализации не только отрицательного хронотропного, но и отрицательного инотропного действия. У пожилых пациентов рекомендуется следить за функцией почек (1 раз в 4-5 мес).

При стабильной стенокардии небиволол обеспечивает устранение симптомов ишемии и повышение переносимости ФН. Кроме того, он оказывает позитивные эффекты при терапии ИБС, проявляющиеся в антиаритмической, в том числе в антифибрилляторной активности, и в антиагрегационном действии. Способность β-АБ уменьшать агрегацию и адгезивную способность тромбоцитов, приводит к улучшению реологических свойств крови (увеличение ее текучести), что также способствует улучшению кровотока, в т.ч. и по сосудам сердца.

В исследовании Маколкина В.И. и соавт. [35] у 20 больных со стабильной стенокардией напряжения прием небиволола в дозе 5-10 мг 1 раз в сутки в течение 8 нед статистически достоверно увеличивал продолжительность ФН до появления приступа стенокардии и снижения сегмента ST на ЭКГ на 1 мм и более. Препарат вызывал достоверное снижение ЧСС и АД. При этом фракция выброса левого желудочка (ЛЖ) не снижалась. Небиволол не оказывал влияния на бронхиальную проходимость. На фоне приема препарата не было отмечено изменений биохимических анализов крови и его влияния на липидный профиль. Сделан вывод, что небиволол является эффективным препаратом для лечения больных со стабильной стенокардией напряжения.

Безболевая ишемия миокарда (ББИМ) у больных со стенокардией напряжения встречается не менее чем в 50-70% и у 1/3 боль-

ных, перенесших ИМ. Показано, что β-АБ статистически значимо уменьшают количество эпизодов и общую продолжительность ББИМ, в т.ч. в утренние часы, и тем самым снижают риск развития фатальных и нефатальных коронарных событий. Для лечения синдрома ББИМ применяют β-АБ, особенно длительного действия, в тех же дозах и по тем же схемам, что при лечении классической (болевой) формы стабильной стенокардии напряжения.

В работе Гаврилова Ю.В. и соавт. [36] у 60 больных стабильной стенокардией напряжения II ФК с исходно положительной пробой на тредмиле, при случайном их распределении на две группы по 30 человек в каждой, небиволол в дозе 5 мг 1 раз в день более эффективно, чем метопролол в дозе 50 мг 2 раза в сутки, через 56 дней лечения уменьшал количество эпизодов ББИМ по данным суточного мониторирования ЭКГ ($p<0,05$). Антиангинальная эффективность препаратов в указанных дозах оказалась одинаковой.

Для выявления ББИМ вместо ЭКГ-пробы с ФН лучше выполнить стресс-визуализацию миокарда (стресс-ЭхоКГ или стресс-перфузию). При высоком риске при стресс-визуализации – это ишемия при низком уровне нагрузки, ишемия с ранним началом, множественные зоны аномалий движения стенки высокой степени или обратимый дефект перфузии – наиболее оптимальным способам лечения ББИМ является реваскуляризация миокарда.

В двойном слепом перекрестном рандомизированном исследовании [37] приняли участие 24 пациента с документированной ИБС и стабильной стенокардией напряжения. Проводили сравнительную оценку эффективности АБ с вазодилатирующей активностью небиволола (5 мг per os 1 раз в сутки в течение 6 дней) и кардиоселективного β-АБ атенолола (100 мг в сутки per os в течение 6 дней). Показано, что через 3 ч после первого приема препаратов депрессия сегмента ST на пике ФН в группе атенолола по сравнению с плацебо была на 59% меньше, а в группе небиволола – ниже только на 18%. Однако через 6 дней лечения (через 3 ч после приема последней дозы) эти показатели составляли, соответственно, 45% и 38%. Авторы пришли к заключению, что небиволол по своей антиишемической активности сопоставим с атенололом.

В ГНИЦ профилактической медицины проведена работа по сравнению эффективности и переносимости больными со стабильной стенокардией напряжения двух антиангинальных препаратов различных групп – вазодилататора изосорбида-5-мононитрат (ИС-5-МН) пролонгированного действия и β-АБ с вазодилатирующим действием – небиволола [38]. Исследование было рандомизированным двойным слепым плацебо-контролируемым перекрестным. 19 больных стенокардией (16 - II ФК и 3 - III ФК, средний возраст 60,8±1,7 лет) попеременно получали небиволол 5 мг/сут или ИС5-МН 50 мг/сут. Эффективность препаратов оценивали по количеству приступов стенокардии, потребности в сублингвальном приеме нитроглицерина и динамике продолжительности нагрузочных проб на тредмиле. Через 2 ч после однократного приема как ИС5-МН (454±37 против 311±13 сек; $p<0,001$), так и небиволола (429±33 против 311±13 сек; $p<0,01$), продолжительность ФН на тредмиле относительно плацебо достоверно возрастала. ИС-5-МН и небиволол снижали количество приступов стенокардии через 1 мес лечения по сравнению с плацебо (5,6±2,1 и 4,3±1,4, соответственно, против 8,6±2,4 эпизодов в мес; $p< 0,05$) и потребность в нитроглицерине (5,5±2,6 и 3,1 ±1,2, соответственно, против 6,7±2,2 таб/мес; $p> 0,05$), при этом достоверных различий по этим показателям между исследованными препаратами выявлено не было. Исследование продемонстрировало сопоставимый по выраженности антиангинальный эффект небиволола (Небилет®) и нитрата пролонгированного действия (Эфокс лонг). Таким образом, небиволол в дозе 5 мг/сут не уступает по эффективности пролонгированному ИС-5-МН в дозе 50 мг/сут. Небиволол достоверно снижает ЧСС, значительно реже вызывает головную боль и другие побочные эффекты. По результатам других исследований средняя доза небиволола, при которой удается достичь достоверного антиангинального и антиишемического эффекта, составляет 7,5 мг/ сут [11, 13].

Подбор оптимальной дозы небиволола требует индивидуального подхода к пациенту, при этом следует учитывать не только особенности состояния его сердечно-сосудистой системы, но и наличие таких сопутствующих заболеваний как АГ, ХОБЛ, хроническая почечная недостаточность, СД, расстройства периферического кровообращения.

Небивовол при сопутствующих ИБС заболеваниях

Неблагоприятные эффекты β-АБ связаны с блокадой β_2-рецепторов, расположенных в бронхолегочной системе. Абсолютным противопоказанием к назначению β-АБ является бронхиальная астма, либо нарастание симптомов астмы/ХОБЛ (что реже отмечается при применении селективных β-АБ). ХОБЛ является относительным противопоказанием; в этих случаях можно с осторожностью использовать высокоселективные β-АБ, например – небиволол.

Так, в работе Задионченко В.С. и соавт. [39] у 38 больных с ХОБЛ и хроническим легочным сердцем применение небиволола в дозе 2,5-5 мг в сутки однократно утром под контролем функции внешнего дыхания, уровня АД и ЧСС приводило к улучшению

Таблица. **Фармакокинетические характеристики и дозы селективных β-АБ [2,10,11]**

Препарат	Биодоступность, %	Абсорбция, %	Связь с белками, %	Липофильность	Период полувыведения	Доза, мг/ Кратность приема, раз в день
Небиволол*	12–96†	>95	95	++	14–24	2,5–5/1
Атенолол	40–50	45–60	< 5–15	0	5–8	25–100/1
Ацебутолол	30–50	40–70	10–25	++	3–4 (до 8)	200–800/1–2
Бевантолол*	50–60	90	95	++	~2	100–200/1–2
Бетаксолол	80	>90	50	++	12–22	5–20/1
Бисопролол	80	>90	30	–	9–12	2,5–10/1
Метопролол	40–50	>95	10	++	3–4	50–100/1–2
Целипролол*	30	30	25–30	0	4–10	200–600/1

показателей центральной гемодинамики, уменьшению степени дисфункции эндотелия и микроциркуляторных расстройств. Лечение препаратом практически не влияло на показатели функции внешнего дыхания и не ухудшало бронхиальную проходимость.

Однако при приеме небиволола необходим контроль за лечением в связи с встречающимися побочными эффектами (брадикардия, гипотония, бронхоспазм, усиление признаков сердечной недостаточности, блокады сердца, синдром слабости синусового узла, ощущение усталости, бессонница).

Известно, что неселективные β-АБ могут ухудшить кровоток в нижних конечностях при перемежающейся хромоте (что сопровождается похолоданием конечностей), развившейся вследствие атеросклероза периферических артерий, поэтому таким больным возможно назначение селективных β-АБ.

Единственной клинической формой течения стенокардии, при которой применение β-АБ большинством кардиологов не приветствуется, является вариантная (спонтанная) стенокардия, в основе патогенеза которой лежит спазм коронарных артерий. У больных с вазоспастической стенокардией при приеме β-АБ симптомы заболевания могут ухудшаться.

Для лечения больных с сердечным кардиальным синдромом Х (типичные загрудинные боли и ишемическая депрессия сегмента ST≥1,5 мм, продолжающаяся более 1 мин, при отсутствии атеросклероза коронарных артерий и спазма эпикардиальных артерий) наиболее оправдано применение β-АБ с вазодилатирующей активностью (небиволол), поскольку терапия этими препаратами не только способствует уменьшению клинических проявлений заболевания, но и восстанавливает функциональную активность эндотелия коронарных сосудов [42, 43].

У 20 больных с кардиальным синдромом Х [42] применение небиволола в дозе 5 мг в сутки в течение 4 нед улучшало функцию эндотелия (по данным пробы с реактивной гиперемией лучевой артерии и ультразвуковых показателей) и снижало биохимические маркеры воспаления (высокочувствительный С-реактивный протеин, фактор Виллебранда, фибриноген) по сравнению с контрольной группой.

В работе Michels R. и соавт. [44] сравнивали эффективность β-АБ небиволола и метопролола в снижении частоты рестеноза стента после чрескожного коронарного вмешательства. В этом одноцентровом двойном слепом исследовании 79 больных ИБС были рандомизированы на группы, получавшие небиволол (37 чел) и метопролол (42 чел) за 3-7 дней до проведения чрезкожного коронарного вмешательства (ЧКВ) непокрытым металлическим стентом. Небиволол принимали в дозе 5 мг в день в течение 3 нед, затем – 10 мг в день. Метопролол принимали в дозе 100 мг в день. Конечными точками наблюдения являлось изменение (различие) в величине фракционного резерва кровотока (ДФРК) между двумя группами через 6 мес после ЧКВ, а также частота рестеноза стента в те же сроки. Была отмечена незначимая тенденция к снижению ДФРК при лечении небивололом, однако препарат достоверно снижал частоту внутристентовых рестенозов по сравнению с метопрололом.

У пациентов ИБС с сопутствующей артериальной гипертензией целесообразно использовать β-АБ с вазодилатирующей активностью, например, небиволол [45]. Качество жизни больных, которое лучше всего изучено при лечении больных с АГ, не ухудшалось при применении небиволола [46], однако этот аспект недостаточно изучался у пациентов со стабильной стенокардией [5].

β-АБ при ХСН ишемического происхождения могут быть назначены с целью уменьшения ЧСС (увеличение периода диа-

столического наполнения ЛЖ и выраженности гипертрофии ЛЖ (уменьшение жесткости камеры ЛЖ) [47-49].

В крупном многоцентровом исследовании SENIORS [50] применение небиволола продемонстрировало благоприятное его влияние на прогноз больных ХСН при условии сниженной фракции выброса ЛЖ. В исследовании участвовали более 2000 пожилых пациентов в возрасте старше 70 лет (средний возраст 76 лет). У больных фракция выброса ЛЖ была более 35% (т.е. либо отмечалась небольшая систолическая дисфункция ЛЖ, либо она отсутствовала). При лечении небивололом комбинированный показатель (смертельные исходы от всех причин и частота госпитализаций по сердечно-сосудистым причинам) снизился на 14%. В подгруппе больных в возрасте менее 70 лет с фракцией выброса <35% относительное снижение риска смерти и госпитализаций по сердечно-сосудистым причинам составило 27%, а снижение общей смертности 38%. Эффективность небиволола в этой группе не уступала эффекту других изучавшихся β-АБ (метопролола сукцината замедленного высвобождения, бисопролола, карведилола).

В рекомендациях Европейского общества кардиологов по диагностике и лечению ХСН [47] небиволол включен в список препаратов для лечения ХСН у пациентов старше 70 лет с целью снижения заболеваемости (числа повторных госпитализаций из-за обострения ХСН).

С блокадой центральных β_1-адренорецепторов в области продолговатого мозга связано повышение тонуса n.vagus. С этим свойством β-АБ связывают выраженное антиаритмическое и противофибриляторное действие [51]. Антиаритмическое действие обусловлено подавлением автоматизма сердца (в том числе, в патологическом очаге) и замедлением предсердно-желудочковой проводимости.

Метаболический синдром и СД 2 типа у больных ИБС не являются противопоказанием к назначению небиволола [52]. Небиволол эффективен и безопасен при сопутствующем СД. Препарат не влияет на метаболизм углеводов, уровень глюкозы крови у больных СД 2 типа, но, как и все β-АБ, может маскировать признаки гипогликемии. Прием небиволола не требует коррекции дозы пероральных антидиабетических препаратов. У больных СД 2 типа и АГ наряду с отчетливым снижением АД, также была подтверждена метаболическая нейтральность препарата, однако при СД 1 типа препарат следует назначать с осторожностью. Литературные данные свидетельствуют об отсутствии отрицательного влияния небиволола на липидный спектр у пациентов, принимающих его в течение длительного времени.

Небиволол не влияет на уровень тиреоидных гормонов при гипертиреоидных состояниях, не вызывает гипокалиемию. При гиперфункции щитовидной железы препарат нивелирует тахикардию. Небиволол сохраняет эректильную функцию, не вызывает импотенцию [53, 60]. β-АБ могут вызывать утомляемость, хотя в клинических исследованиях их приходилось отменять из-за этого нежелательного эффекта только у 0,4% больных. Депрессия не усиливалась у больных, получавших β-АБ, а частота сексуальной дисфункции составляла всего 5 на 1000 человеко-лет (частота отмены – 2/1000).

Небиволол (Небилет®) приводил к улучшению эндотелиальной функции: достоверно повышал активность эндотелиальной NO-синтазы в культуре клеток и уровень стабильных метаболитов NO в сыворотке крови, достоверно увеличивал эндотелий-зависимую вазодилатацию [54, 55].

Особое место среди побочных эффектов β-АБ занимает синдром отмены, развивающийся в результате резкого прекращения приема препаратов, как правило, после достаточно длительного их применения (2-3 мес и более), связанного с увеличением популяции β-рецепторов, в том числе, на мембранах кардиомиоцитов. Синдром отмены клинически проявляется тахикардией, учащением приступов стенокардии, отрицательной динамикой на ЭКГ, головными болями, тремором. В тяжелых случаях возможно развитие нарушений сердечного ритма, инфаркта миокарда, внезапной сердечной смерти [13, 56].

Однако у селективных β-АБ, в частности, у небиволола, эти нежелательные явления отмечаются значительно реже. Тем не менее, у пациентов со стенокардией прекращать терапию небивололом (Небилет®) следует постепенно, сокращая дозу в течение 1-2 нед.

Заключение

β-АБ показаны, прежде всего, при стенокардии напряжения у пациентов высокого риска, лечение которых может дать максимальный клинический эффект [10, 57, 58]. Однако нередко при наличии большого выбора β-АБ применяют недостаточно эффективные препараты, в малых дозах, а со стороны пациентов отмечается низкая информативность и приверженность к лечению. Небиволол – один из новых селективных, пролонгированных β-АБ, обладающий антиангинальным, антиишемическим и вазодилатирующим эффектом. Препарат снижает ЧСС и АД, улучшает систолическую и диастолическую функции левого желудочка [59, 60], плюс улучшает функцию эндотелия. Клинические исследования показали его высокую эффективность у больных стенокардией с сопутствующими заболеваниями (прежде всего, с АГ). ■

Список литературы находится в редакции

Впервые опубликована в журнале «Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии», 8(4), 2012

Гендерные различия кардиоваскулярной патологии

Оганов Р.Г., Масленникова Г.Я.
ФГБУ «Государственный научно-исследовательский центр профилактической медицины» Минздравсоцразвития России, г. Москва

Последнее 10-летие среди кардиологов мира, в т.ч. России, активно обсуждаются проблемы сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) у женщин. При этом обращают внимание на то, что врачи невнимательно относятся к диагностике и лечению ССЗ у женщин, на что есть несколько причин:

- ССЗ, обусловленные атеросклерозом, у женщин развиваются на 7-10 лет позднее, чем у мужчин. В репродуктивном возрасте риск сердечно-сосудистых осложнений (ССО) у женщин в 3 раза меньше, чем у мужчин. Однако, после 65 лет ССЗ – основная причина смерти женщин;
- риск ССЗ у женщин часто недооценивается из-за существующего убеждения, что в репродуктивном возрасте женщины защищены гормонами от развития ССЗ. Поэтому женщин реже, чем мужчин направляют на функциональное тестирование для выявления тканевой ишемии в центре и на периферии, реже проводят диагностические ангиографические и интервенционные процедуры;
- недооценка значимости ССЗ у женщин и различия в клинических проявлениях ведут к менее «активному» выявлению у них факторов риска (ФР), проведению клинических исследований и активному лечению, чем среди мужчин.

В то же время у российских женщин абсолютное число смертей от ССЗ значительно больше, чем у мужчин (рис. 1). Однако стандартизованные (Европейский стандарт) показатели смертности на 100 тыс. населения от ССЗ у мужчин значительно выше, чем у женщин (рис. 2). Такая же ситуация сложилась и в экономически развитых странах Европы, которые вошли в состав Европейского Союза до мая 2004 г. (ЕС-15). Одновременно следует отметить, что коэффициенты смертности от ССЗ у российских мужчин и женщин в конце прошлого и в большей степени в начале настоящего столетия намного выше, чем у мужчин и женщин стран ЕС-15 (рис. 3, 4). Необычным является также то, что за последний почти 30-летний период ожидаемая продолжительность жизни (ОПЖ) у женщин России и стран ЕС-15 была выше, чем у мужчин; в России в настоящее время эти различия составляют 12,4 лет, в то время как в странах ЕС-15 – 5,4 года (рис. 5).

Причины гендерных различий ССЗ можно разделить на 3 группы:

- связанные с репродуктивной функцией: эректильная дисфункция, преэклампсия/гипертония (АГ) беременных. Состояния, присущие только одному полу;
- комплексные и частично связаны с различием автономной регуляции сосудистых функций и стресса: легочная гипертония (ЛГ), мигрень, АГ. Состояния, встречающиеся у обоих полов, но их распространенность разная;
- связанные с особенностями развития и распространенности коронарного атеросклероза: локальные – у мужчин и диффузные – у женщин с вовлечением микроциркуляции (МЦ).

Клиническая картина проявляется по-разному у мужчин и женщин – симптомы стенокардии, инфаркта миокарда (ИМ).

Генетические характеристики, лежащие в основе гендерных различий ССЗ связаны с половыми хромосомами (XX или XY). Генетические различия генов X хромосомы будут сильнее влиять на физиологические процессы и фенотип у мужчин, имеющих только одну копию гена, чем у женщин, у которых инактивация материнской или отцовской X хромосомы приведет к большей гетерогенности фенотипа.

ФР ССЗ имеют также гендерные особенности: несмотря на то, что у женщин и мужчин классические ФР ССЗ одинаковые, их значение и участие в развитии заболеваний различны. Женщины курят значительно реже, чем мужчины. Однако при одинаковом количестве выкуриваемых сигарет, курение у женщин оказывает бо**л**ьший

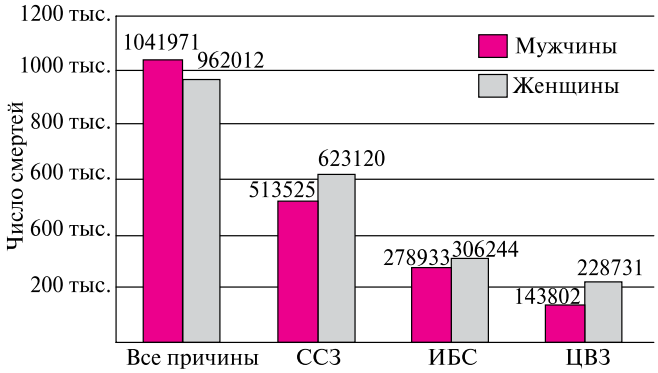
негативный эффект на здоровье, чем у мужчин. У женщин риск ССО и других негативных влияний на здоровье увеличивается при дозе алкоголя вдвое меньше, чем у мужчин. Масса тела (МТ), абдоминальное ожирение (АО) с возрастом увеличиваются в большей степени у женщин, особенно после менопаузы. Одновременно с ожирением (Ож) у женщин чаще, чем у мужчин увеличивается частота метаболического синдрома (МС) и сахарного диабета (СД). У женщин, страдающих СД, риск ССО увеличивается в 5 раз, а у мужчин – в 2-3 раза. Риск смерти от ишемической болезни сердца (ИБС) у женщин, страдающих СД, на 50% выше, чем у таких мужчин.

Систолическое артериальное давление (САД) увеличивается с возрастом более резко у женщин, чем у мужчин (дефицит эстрогенов при менопаузе) и является основной причиной гипертрофии левого желудочка (ГЛЖ), сердечной недостаточности (СН) и инсульта (МИ). Умеренная АГ у женщин является причиной более частых ССО, чем у мужчин. У женщин более высоки и вариабельность АД, и частота АГ «белого халата». В то же время женщины более осведомлены о наличии у них АГ, чаще лечатся и достигают целевых уровней АД, чем мужчины.

В молодом возрасте относительный риск гиперхолестеринемии (ГХС) у женщин ниже, чем у мужчин. В любом возрасте холестерин липопротеидов высокой плотности (ХС ЛВП) у женщин на 0,26-0,36 ммоль/л выше, чем у мужчин. Во время менопаузы атерогенные фракции липидов, а именно общего ХС (ОХС), ХС липопротеидов низкой плотности (ХС ЛНП) и липопротеинов а (ЛП(а)) повышаются на 10%, 14% и 4-8%, соответственно. Уровень ХС ЛВП не меняется, что приводит к увеличению индекса атерогенности (ИА).

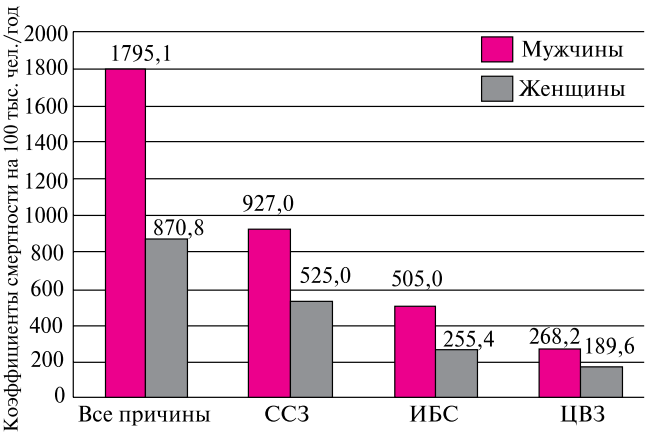
Согласно исследованию КОМПАС (Клинико-эпидемиологическая программа изучения депрессии в практике врачей общесоматического профиля), проведенному в различных городах Российской Федерации (РФ), распространенность депрессивных расстройств у пациентов, обратившихся по разным причинам к кардиологам, терапевтам и неврологам, составила в среднем 46%. При этом распространенность депрессии была выше среди женщин, чем среди мужчин: 52% vs 34%. Депрессивные расстройства ассоциировались с социально-экономическими (низкий доход) и поведенческими факторами (курение, злоупотребление алкоголем).

В Европе, в т.ч. в РФ, риск смерти от ССЗ оценивается по шка-



Примечание: ЦВЗ – цереброваскулярные заболевания.

Рисунок 1. *Количество смертей от ССЗ в РФ в 2009 г. Возраст: 0-85+ лет.*



Примечание: ЦВЗ – цереброваскулярные заболевания.

Рисунок 2. *Стандартизованные к Европейскому стандарту коэффициенты смертности на 100 тыс. населения от сердечно-сосудистых заболеваний в РФ в 2009 г. Возраст: 0-85+ лет.*

ле SCORE (**S**ystematic **co**ronary **r**isk **e**valuation). При этом оценивается суммарный риск с учетом 5 ФР и конкретно в %. Конечно, эта шкала не позволяет ставить диагноз, она больше пригодна для первичного скрининга и слежения за эффективностью коррекции вышеупомянутых ФР. В 2011 г. Американская Ассоциация сердца опубликовала «Руководство по предупреждению заболеваний сердца у женщин». В руководстве представлена классификация сердечно-сосудистого риска (ССР) у женщин, которая приводится ниже.

Идеальное сердечно-сосудистое здоровье:

- ОХС < 200 мг/дл (без лечения);
- АД < 120/80 мм рт.ст. (без лечения);
- глюкоза крови натощак < 100 мг/дл (без лечения);
- индекс МТ (ИМТ) < 25 кг/м^2;
- отказ от курения;
- цели физической активности (ФА) для лиц >20 лет: физическая нагрузка (ФН) умеренной интенсивности ~ 150 мин в нед, высокой интенсивности ~ 75 мин в нед или смешанной интенсивности;
- здоровая диета – DASH-like (Dietary Approaches to Stop Hypertension – диетологический подход к лечению АГ) — это проверенная модель питания для

снижения давления крови у страдающих таким заболеванием как АГ.

- ССР повышен (> 1 основного ФР):
- курение сигарет;
- САД > 120, диастолическое АД (ДАД) > 80 мм рт.ст. или лечение АГ;
- ОХС > 200 мг/дл, ХС ЛВП < 50 мг/дл, или лечение дислипидемии (ДЛП);
- Ож, особенно «центральное»;
- «плохая» диета;
- низкая ФА;
- преждевременные ССЗ у близких родственников (мужчины < 55 лет, женщины < 65 лет);
- МС;
- признаки субклинического атеросклероза (кальцификация коронарных артерий (КА), каротидная атеросклеротическая бляшка (АБ) или утолщение комплекса интима/медиа (КИМ));
- низкая физическая работоспособность при тредмил-тесте или плохое восстановление сердечного ритма после прекращения упражнений;
- системные аутоиммунные коллаген-сосудистые заболевания (красная волчанка или ревматоидный артрит);
- в анамнезе преэклампсия, гестационный СД или АГ, вызванная беременностью.
- Высокий ССР (> 1 состояний высокого риска):
- клинические проявления ИБС, атеросклероза цереброваскулярных и периферических артерий;
- аневризма брюшной аорты;
- конечная стадия хронических заболеваний почек (ХЗП);
- СД;
- прогнозируемый риск по Фременгемской шкале > 10%.

Диагностика и клиническое течение ССЗ у женщин и мужчин имеют свои особенности.

Первые клинические проявления ИБС у женщин: стенокардия напряжения – 56,5%, ИМ – 36,1%, острая коронарная недостаточность – 5,6%; смерть – 1,8%; в то время как у мужчин: ИМ – 52,2%, стенокардия напряжения – 40,7%, смерть – 5,8%, острая коронарная недостаточность – 1,3%.

Клиническое проявление ИБС и интерпретация неинвазивных диагностических тестов у женщин менее типичны и надежны, чем у мужчин, особенно в возрасте <55 лет. Боли в груди бывают чаще у женщин, чем у мужчин, и они реже связаны с атеросклерозом крупных эпикардиальных КА. Во многих случаях некардиальные боли в груди похожи на дискомфорт, связанный с ишемией миокарда. Женщинам

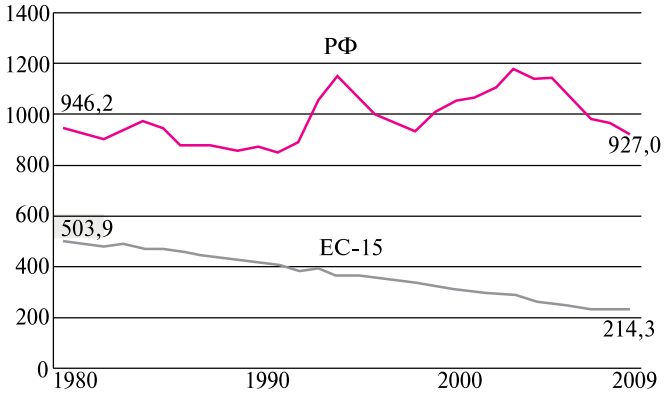


Рисунок 3. *Динамика стандартизованных к Европейскому стандарту коэффициентов смертности на 100 тыс. населения от ССЗ у мужчин РФ и стран ЕС 1980-2009 гг. Возраст: 0-85+ лет.*

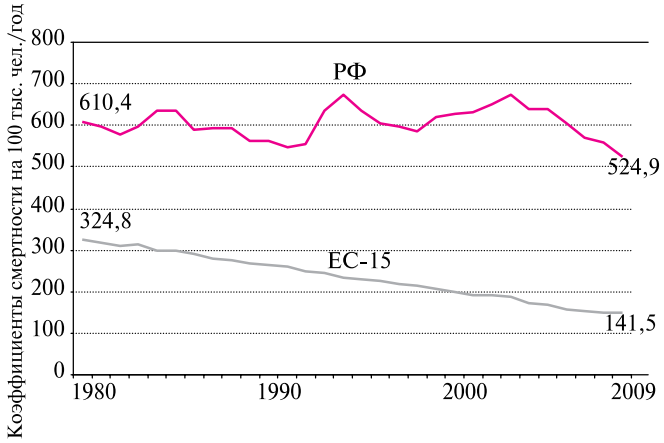


Рисунок 4. *Динамика стандартизованных к Европейскому стандарту коэффициентов смертности на 100 тыс. населения от ССЗ у женщин РФ и стран ЕС 1980-2009 гг. Возраст: 0-85+ лет.*

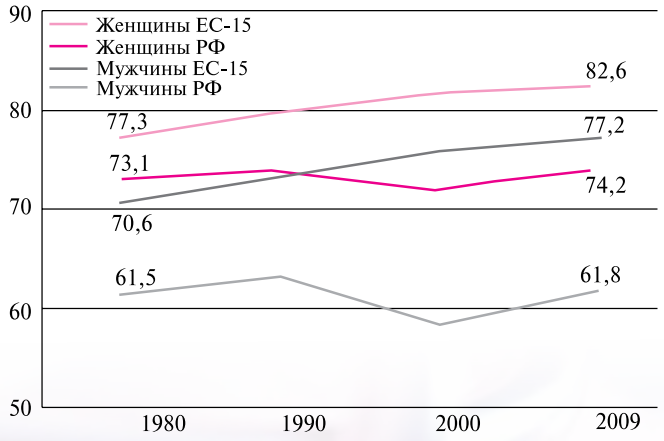


Рисунок 5. *Динамика ОПЖ при рождении мужчин и женщин РФ и стран ЕС 1980-2009 гг.*

чаще назначают ангиографии чем мужчинам и чаще повторно госпитализируют. При этом ошибки бывают в обоих направлениях. Когда опасные для жизни боли в груди, обусловленные острым коронарным синдромом (ОКС), тромбоэмболией легочной артерии (ТЭЛА), перикардитом, миокардитом врач расценива-

ет как связанные с заболеваниями позвоночника, пищевода, желудка, т.е. неопасные для жизни, соответственно неправильно лечит, что нередко кончается катастрофой. Бывают и обратные ситуации, когда неопасные для жизни ситуации расцениваются как ИБС, следствием чего являются ненужные обследования и лечение.

Неспецифические изменения электрокардиограммы (ЭКГ) в покое и меньшая способность к выполнению пробы с ФН (ПФН) обуславливают меньшую чувствительность и специфичность неинвазивного тестирования у женщин. Для тредмил-теста у женщин разработаны специфические нормограммы. Клиническое значение стресс-эхокардиографии (ЭхоКГ) (ФН или добутамин) одинаково для женщин и мужчин и является важным для оценки нарушений сократительной способности миокарда.

Точность перфузионной сцинтиграфии с целью визуализации миокарда значительно повысилась в последнее время благодаря более современному оборудованию и использованию Technetium Sestamibi. Однако при интерпретации сканограмм желательно учитывать клиническую картину и результаты других исследований. Низкий кальциевый индекс при мультиспиральной компьютерной томографии (МСКТ) хорошо исключает наличие обструктивной ИБС.

Летальность после аортокоронарного шунтирования (АКШ) и эндоваскулярных вмешательств выше у женщин, чем у мужчин, особенно в более молодом возрасте и в ранние сроки после операции. Возможная причина – у мужчин чаще поражение КА – очаговые, а у женщин – диффузные. После эндоваскулярных вмешательств у женщин чаще возникают кровотечения, особенно при приеме ингибиторов гликопротеина IIb/IIIa.

Результаты прогноза ОКС у женщин и мужчин оказались противоречивыми. Причины возможных разногласий: женщины с ОКС обычно старше, чем мужчины; у женщин больше ФР; нередко у женщин синдром неправильно диагностируется, что ведет к повышенной летальности. В более молодом возрасте у женщин чаще, чем у мужчин развивается ОКС при ангиографически нормальных КА (выраженный коронарный стеноз отсутствует у 10-30% женщин и 3-5% у мужчин). Синдром микроваскулярной грудной жабы (синдром «Х») обычно встречается у женщин. Характерным для него является то, что имеются объективные признаки ишемии при отсутствии изменений в крупных КА. Это приводит к частым повторным госпитализациям и коронароангиографии (КАГ). Прогноз не такой благоприятный, как считали раньше, особенно при наличии ФР.

В лечении ССЗ у женщин и мужчин также есть особенности, хотя следует отметить, что почти отсутствуют клинические исследования, построенные на принципах доказательной медицины, сравнивающие эффективность медикаментозной терапии ССЗ у женщин и мужчин. Даже при проведении экспериментальных исследований, обычно используются животные мужского пола, а при исследованиях на культуре клеток часто не учитывается от какого пола они взяты.

У женщин с ИБС польза от лечения статинами такая же, как и у мужчин. Лечение статинами снижает ХС ЛНП и суммарный ССР у женщин. Однако у женщин без ИБС абсолютная польза небольшая и подход должен быть индивидуальным с учетом суммарного ССР. Аспирин в низких дозах эффективен у мужчин и женщин с ИБС. Однако при первичной профилактике не рекомендуется женщинам в возрасте <65 лет при отсутствии высокого суммарного ССР.

Среди существующих проблем, нуждающихся в решении, необходимо отметить следующие:

- Лучшее понимание механизмов влияния половых гормонов на развитие ССЗ;
- Проведение специальных клинических исследований по изучению влияния различных видов лечения на исходы у мужчин и женщин;
- Влияние гормональной терапии на кардиоваскулярное здоровье: время начала терапии и оптимальная продолжительность лечения, эффективность различных составляющих гормональной терапии;
- Разработка технологии оценки риска ССЗ у женщин, включающий информацию о беременности (преэклампсия, гестационный СД, АГ), репродуктивный анамнез, прием гормонов, что позволит лучше стратифицировать риски и возможности раннего вмешательства.

Заключение

Для сохранения и укрепления здоровья женщин следует иметь в виду:

- диагностика, лечение и профилактика ССЗ у женщин имеет ряд особенностей по сравнению с мужчинами, что необходимо учитывать в реальной клинической практике;
- женщины обращаются к гинекологам и акушерам раньше и чаще, чем к кардиологам. Поэтому эти специалисты могут внести свой существенный вклад в коррекцию ФР и первичную профилактику ССЗ у женщин;
- в период менопаузы совместная работа гинекологов и кардиологов позволит достигнуть оптимальных результатов в сохранении и укреплении здоровья женщин. ■

Список литературы находится в редакции

Впервые опубликована в журнале Кардиоваскулярная терапия и профилактика, 2012; 11(4): 101-104

Метаболические эффекты и клиническое применение магния оротата

Корпачев В.В., Гурина Н.М.
Институт эндокринологии и обмена веществ им. В.П. Комиссаренко АМН Украины, г. Киев

Препарат Магнерот® («Верваг Фарма», Германия) представляет собой магниевую соль оротовой кислоты (оротат магния). Эффекты препарата определяются, с одной стороны, введением в организм жизненно важного элемента – магния, с другой – ценными метаболическими свойствами оротовой кислоты, которая к тому же обеспечивает лучшее всасывание магния в кишечнике и его доставку непосредственно в клетки. Магний наряду с калием является основным внутриклеточным элементом, выполняющим целый ряд важнейших функций: регулирует хранение и высвобождение энергии в АТФ, снижает возбуждение в нервных клетках, расслабляет сердечную мышцу, активизирует ферменты, регулирующие углеводный обмен, стимулирует образование белков. Оротовая кислота, как ключевой промежуточный продукт биосинтеза пиримидиновых нуклеотидов, обладает многосторонним действием на пуриновый и белковый обмен, на обмен гликогена и гликолипидов. Клинические исследования доказали эффективность магнезии оротата при ИБС, в терапии нарушений сердечного ритма и сердечной недостаточности. Важным для клинической практики свойством препарата является его положительное влияние на липидный обмен и на преобразование глюкозы, торможение атеросклеротических изменений сосудов, гепато– и нейропротекторное действие.

Как магний, так и оротовая кислота – достаточно давно известные лекарственные средства, которые были незаслуженно забыты в связи с появлением на фармацевтическом рынке большого количества синтетических лекарственных препаратов. В последние годы ситуация меняется. Все большее значение приобретают относительно дешевые натуральные лекарственные средства, не вызывающие побочных эффектов. Во многих европейских странах и США опубликованы результаты целого ряда новых экспериментальных и клинических исследований, касающихся возможностей применения препаратов магния и оротовой кислоты. Образованы национальные общества по изучению магния, проводятся конгрессы и симпозиумы международного и европейского уровня.

Комбинация магния и оротовой кислоты в одном препарате обеспечивает соединение дополняющих друг друга эффектов обеих его составляющих, на которых имеет смысл остановиться подробнее.

Магний

Роль магния в регуляции метаболизма

Магний необходим для нормального течения множества биохимических реакций и физиологических процессов, что позволяет рассматривать его как важнейший регулирующий фактор. Свойство ионов Mg^{2+} образовывать обратимые хелатоподобные соединения с органическими веществами обеспечивает возможность их участия в разнообразных биохимических реакциях. В активации Mg^{2+} нуждаются более 300 различных ферментов, в том числе все ферментные системы, в которых принимает участие АТФ (через активность Mg-зависимых АТФаз). Поэтому магний оказывается необходимым элементом практически всех энергопотребляющих процессов при углеводном, белковом и липидном обмене, при синтезе нуклеиновых кислот. Велика также роль Mg^{2+} в анаболических процессах: он участвует в синтезе нуклеиновых кислот, белков, жирных кислот и ли-

пидов, в частности фосфолипидов. Контролируя синтез циклической АМФ – универсального регулятора клеточного метаболизма и множества физиологических функций, Mg^{2+} задействован в регуляции самых разнообразных процессов.

В роли кофактора пируватдегидрогеназного комплекса Mg^{2+} обеспечивает поступление продуктов гликолиза в цикл трикарбоновых кислот, тем самым препятствуя накоплению лактата. Некоторые реакции самого цикла (например, превращения цитрата и α-глутарата) также находятся под контролем Mg^{2+}.

Ионы Mg^{2+} играют важнейшую роль в электролитном балансе и процессах мембранного транспорта, требующих больших энергозатрат. Связываясь с клеточными, митохондриальными и другими мембранами, они регулируют их проницаемость для прочих ионов. Особое значение ионы Mg^{2+} имеют для поддержания трансмембранного потенциала. Активируя Mg^{2+}-зависимую K^+/Na^+-АТФазу, они определяют работу K^+/Na^+-насоса, поддерживающего баланс калия внутри клетки и в межклеточном пространстве, обеспечивая таким образом поляризацию мембраны и способствуя ее стабильности. В связи с этим магний играет особую роль в функционировании тканей, обладающих проводящей способностью и спонтанной электрической активностью (нервная ткань, проводящая система сердца) [2].

Фундаментальным механизмом физиологических эффектов магния является его роль как естественного антагониста кальция. При этом Mg^{2+} конкурирует с Ca^{2+} не только в структуре мембранных каналов, но и на всех уровнях клеточной системы, подавляя самые разные инициированные Ca^{2+} реакции. Этот механизм, очевидно, обусловливает антиангинозные, антиаритмические и снижающие давление крови свойства магния.

Благодаря антагонизму с Ca^{2+}, магний способен предотвращать разобщение дыхания и окислительного фосфорилирования в митохондриях, вследствие чего уменьшаются непроизводительные потери энергии в виде тепла, увеличивается КПД синтеза АТФ и уменьшается потребность клетки в кислороде.

Принимая участие в высвобождении энергии, требующейся для функционирования мышечной клетки, и играя одну из главных ролей в расслаблении миоцита, Mg^{2+} контролирует работу мышц, в частности миокарда. Магний воздействует на сократительную функцию миокардиоцитов через Ca^{2+}, Mg^{2+}-зависимую АТФазу. Этот фермент высвобождает необходимую для мышечного сокращения энергию, а также осуществляет транспорт кальция в цистерны, прекращая взаимодействие сократительных белков и вызывая расслабление миоцита. Таким образом, магний обеспечивает нормальное функционирование цикла сокращение – расслабление кардиомиоцита, а на уровне сердца — цикла систола – диастола [12].

Как антагонист кальция, магний нормализует деятельность нервной системы, является антистрессовым микроэлементом, снижает возбудимость нейронов и передачу нервного импульса. Эти эффекты Mg^{2+} осуществляются путем уменьшения Ca^{2+}-зависимой передачи импульса в нервных окончаниях, что препятствует высвобождению пресинаптической мембраной нейромедиаторов и активирует обратный захват катехоламинов. Так, в адренергических синапсах Mg^{2+} обеспечивает инактивацию норадреналина путем связывания его в гранулах (этот процесс опосредован через Mg-зависимую Na^+/Ca^{2+}-АТФазу), а в нервно-мышечных синапсах тормозит Ca^{2+}-зависимое высвобождение ацетилхолина.

Существенное влияние на сокращение различных гладких мышц Mg^{2+} оказывает через торможение высвобождения гистамина из тучных клеток [8]. Антагонизмом с Ca^{2+} объясняют снижение под действием ионов магния АДФ-индуцированной агрегации тромбоцитов и подавление других кальцийзависимых реакций в каскадах коагуляции крови.

Описанные механизмы играют важную роль в вазодилатирующей активности Mg^{2+}, которая опосредуется также через синтез циклической АМФ, являющейся мощным вазодилатирующим фактором, через подавляющее влияние на ренин-ангиотензиновую систему и симпатическую иннервацию, а также через усиление натрийуреза вследствие повышения почечного кровотока.

Из всего перечисленного понятно, что дефицит магния сказывается на многих функциях организма, и в первую очередь на самых жизненно важных: работе миокарда, нервной системы и эффективности углеводного обмена.

Распределение магния в организме

Общее содержание магния в организме взрослого человека составляет примерно 24 г, что соответствует 1000 ммоль. Около 60% от общего количества магния содержится в костях в нерастворимой форме, из которых только 20-30% может быть мобилизовано для нужд организма. В остальных тканях магний в основном содержится в ионизированном состоянии. Менее 1% магния находится в межклеточном пространстве, 0,5% – в эритроцитах и 0,3% – в плазме. В клетках содержится примерно 39% запасов магния, причем 80-90% внутриклеточной фракции связано с АТФ, из-за чего уровень АТФ является одним из основных факторов, лимитирующих накопление Mg^{2+} в клетке. Наибольшее количество магния содержится в тканях с высокой интенсивностью обменных процессов (мышцы, особенно миокард, нервная ткань) [12].

Потребность в магнии

По данным Института питания РАМН, потребность в магнии для взрослых – до 400 мг в день: для женщин – 300 мг, для мужчин – 350-400 мг. У молодых людей, беременных женщин и кормящих матерей потребность в нем повышается на 150 мг/сут. и достигает соответственно 450-500 мг/сут. Увеличивается потребность в магнии при повышенной физической активности, интенсивном потоотделении, при стрессах.

Клиническое значение и причины дефицита магния

В начале 30-х годов прошлого столетия было выявлено принципиальное клиническое значение недостатка магния. Уже тогда в литературе были описаны повышенная подверженность стрессам, нарушение сердечного ритма, тетанические симптомы вплоть до приступов судорог со смертельным исходом. Недостаток магния в организме вызывает спазмы гладкой мускулатуры, повышение сократимости матки, общего и периферического сосудистого сопротивления, уровня холестерина в крови, судорожной активности, иммунодефициты, образование оксалатных камней в почках, размягчение костной ткани и эмали зубов, мигрени, аритмии, депрессию, утомляемость, бессонницу. При дефиците магния возрастает риск внутрисосудистого тромбообразования. Недостаток магния ускоряет процесс старения, резко повышая риск инсультов и инфарктов.

Так как основная часть внутриклеточного магния находится в виде комплекса с аденозинтрифосфатом (АТФ) – внутриклеточным фиксатором магния, то в случае гипоксических состояний, связанных с дефицитом АТФ, происходит и потеря магния. Это является причиной особенно часто наблюдаемых при различных сердечно-сосудистых заболеваниях состояний магниевого дефицита [25].

Магниевому дефициту способствует уменьшение в питании доли продуктов растительного происхождения, а также снижение содержания магния в сельскохозяйственных культурах вследствие постоянного обеднения почвы магнием; органические удобрения снижают проникновение магния из почвы в культуры. Усвоение магния организмом из продуктов, богатых белками или жирами, затруднено, так как с ними магний образует плохо всасывающиеся соединения. На порядок уменьшается содержание магния после термической и другой обработки пищи. Длительное голодание, диеты, алкоголизм также ведут к обеднению организма магнием.

Функционально значимый магниевый дефицит может развиваться при таких патологических состояниях:

- нарушения абсорбции и усвоения магния из желудочно-кишечного тракта или повышенное его выделение;
- артериальная гипертензия;
- застойная сердечная недостаточность;
- инфаркт миокарда;
- гипергликемия любого происхождения;
- сахарный диабет и диабетическая нефропатия;
- эндокринные нарушения (гипертиреоидизм, гиперпаратиреоидизм, гиперальдостеронизм);
- заболевания почек (нефротический синдром, почечный ацидоз).

Вызывает снижение содержания магния применение некоторых фармакологических препаратов, в частности диуретиков, сердечных гликозидов (передозировка), химиотерапия опухолей (лечение циклоспорином, цисплатином), антибактериальная терапия (использование аминогликозидов, противотуберкулезных препаратов, иммуносупрессивных средств).

Лабораторная диагностика магниевого дефицита

Оценить магниевый статус можно путем определения его содержания в основных депо (внутриклеточном и костном). Это позволяют сделать прямые методы (биопсия) либо нагрузочная проба, когда в организм вводится известное количество магния. При наличии дефицита магния большее его количество задерживается в организме и соответственно уменьшается выведение с мочой, определяемое через 24 часа.

Поскольку магний способен высвобождаться из депо костей, внутриклеточный недостаток магния и даже клинические симптомы магниевого дефицита некоторое время могут не сопровождаться снижением содержания магния в плазме. Поэтому нормомагниемия не исключает возможного дефицита магния, в то время как гипомагниемия (снижение концентрации магния в плазме менее 0,7 ммоль/л) – достоверный признак его дефицита [24]. Хотя более показательным методом выявления внутриклеточного дефицита магния могло бы стать прямое определение магния в эритроцитах или же определение этого показателя с помощью расчетов по гематокритному числу, однако на практике обычно применяют

определение содержания магния в сыворотке/плазме крови. При этом плазма должна быть отделена от эритроцитов не позднее 2 часов после забора крови, так как иначе результаты анализа могут быть завышены за счет выделения магния из эритроцитов [12, 15].

Применение препаратов магния

Препараты магния нейтрализуют многие симптомы, связанные с недостатком этого элемента: нормализуют артериальное и внутричерепное давление, предотвращают судорожное сокращение мышц, снимают спазмы сосудов, синдром хронической усталости, способствуют поддержанию кислотно-щелочного баланса, снижают уровень холестерина крови, обладают сосудорасширяющим и спазмолитическим действием [8, 12].

Эффективность препаратов магния в кардиологической практике доказана в многочисленных экспериментальных и клинических исследованиях (при ИБС, нарушениях сердечного ритма, артериальной гипертензии, при инфарктах миокарда легкой и средней тяжести). Это действие основано на том, что магний представляет собой эффективный вазодилататор для большинства типов кровеносных сосудов, в том числе коронарных артерий; кроме того, показано, что магний оказывает прямое воздействие на сердечные тахиаритмии, а также дает возможность предотвращать возникновение побочных эффектов некоторых диуретиков (избыточное выведение калия и магния) и сердечных гликозидов (аритмии, обусловленные внутриклеточным увеличением содержания кальция) [12, 14, 24]. При остром инфаркте миокарда препараты магния могут применяться у пациентов с непереносимостью тромболитической терапии [29].

Давно известно, что ионы магния действуют на сокращение гладкой мускулатуры и снижают выделение гистамина из тучных клеток и выделение ацетилхолина в холинергических синапсах. Это свойство является предпосылкой для применения магния при бронхиальной астме [11].

Терапия магнием используется в акушерской практике для предотвращения физиологического дефицита магния и при осложненном течении беременности (угроза прерывания, замедление развития плода и др.) и помогает нормализации течения беременности, родов и послеродового периода [7, 28].

Новые методы лечения остеопороза включают прежде всего восполнение кальция изолированно или в комбинации с эстрогенами. Благодаря подавлению выделения паратгормона с помощью магния (этот эффект был неоднократно описан в литературе) усиливается действие заместительной терапии кальцием. Для лечения остеопороза теперь применяют и кальцитонин – антагонист паратгормона. При этом введение магния повышает концентрацию кальцитонина в крови и является сопроводительной терапией. Поэтому в некоторых публикациях рекомендуют проводить дополнительно терапию магнием при лечении постменопаузального и сенильного остеопороза (Seelig, 1990).

Оротовая кислота

В тех случаях, когда необходимо длительное восполнение дефицита магния (при хронических заболеваниях, стрессах), возможности назначения внутрь неорганических солей магния в терапевтических дозах ограничены, поскольку такие дозы могут вызывать диарею. Было выяснено, что некоторые органические кислоты, витамины повышают абсорбцию ионов магния в кишечнике и сокращают их потери с мочой, поэтому, используя меньшие дозы магния, можно получить хороший терапевтический эффект. Соединение магния с подобными веществами открыло новые возможности для терапии магнезией.

Одним из таких факторов является оротовая кислота (4-карбоксиурацил), которая не только принимает участие в магниевом обмене, но и обладает самостоятельным метаболическим действием.

Оротовая кислота может синтезироваться в организме человека или поступает с пищей; она содержится в сыворотке коровьего молока, еще более богато ею молоко козы и овцы [21]. Главной биологической функцией оротовой кислоты является ее участие в синтезе пиримидиновых оснований в качестве непосредственного предшественника. Таким образом, она является ключевым продуктом на пути биосинтеза нуклеиновых кислот (ДНК и РНК) и зависимого от них синтеза протеинов. Через уридиндифосфатную (УДФ) глюкозу оротовая кислота влияет на обмен гликогена и гликолипидов. Через цитидиндифосфат (ЦДФ), холин и фосфолипиды осуществляется связь с липидными компонентами клеточной мембраны [26].

Оротовая кислота способна стимулировать синтез АТФ. Так как 90% внутриклеточного магния связаны первично на АТФ, то это относительное повышение внутриклеточного депо АТФ посредством оротовой кислоты представляет собой основную предпосылку фиксации внутриклеточного магния.

Оротовая кислота активизирует окисление в пентозном цикле, усиливая процесс образования рибозы. Путем конкуренции за связывание 5-фосфорибозилпирофосфата (ключевого промежуточного продукта синтеза гипоксантина – предшественника пуринов) оротовая кислота способствует снижению образования мочевой кислоты, т.е. обладает гипоурикемическим действием, что может препятствовать развитию подагрического воспаления суставов [20].

В эксперименте и в клинических исследованиях установлено, что оротовая кислота является кардиопротектором: ускоряет регенерацию миокарда, увеличивает устойчивость к ишемии и выживаемость при инфаркте. Кроме того, оротовая кислота оказывает защитное действие на ЦНС при гипоксии, травме, интоксикации, радиационном поражении, облегчает обучение и обработку информа-

ции, восстанавливает нормальный ответ на допамин [4, 9, 13, 18]. Обнаружено, что у человека при инфаркте миокарда оротовая кислота ускоряет положительную динамику ЭКГ, улучшает сократительную функцию миокарда, ее применение уменьшает летальность, предупреждает развитие застойной сердечной недостаточности. Отмечается уменьшение количества общего холестерина и улучшение метаболических показателей, что тормозит развитие атеросклероза; кроме того, происходит восстановление антитоксической, липолитической и желчеобразующей функции печени [18, 26]. Таким образом, оротовая кислота оказывает благоприятные для организма метаболические эффекты и имеет самостоятельное фармакотерапевтическое действие.

Особенности действия магния оротата

Магниевая соль оротовой кислоты хорошо абсорбируется из желудочно-кишечного тракта, обладая незначительным послабляющим эффектом, в отличие от минеральных солей магния. Соединение оротовой кислоты с магнием дает дополнительные преимущества, поскольку обеспечивает доставку ионов магния непосредственно в клетку, где происходит диссоциация оротата магния. Таким образом, данное соединение способствует наиболее эффективному устранению дефицита магния в организме, стимуляции зависимых от магния энергетических процессов (в частности, протекающих с участием АТФ). Кроме того, за счет оротовой кислоты усиливаются пластические процессы, связанные с образованием пиримидиновых нуклеотидов, необходимых для синтеза нуклеиновых кислот, структурных белков, ферментов, гликопротеидов, гликолипидов, фосфолипидов, гликогена, глюкуронидов и других компонентов клетки. Данные эффекты особенно важны в условиях острого инфаркта миокарда, когда необходимо стимулировать репарационные процессы, улучшить утилизацию глюкозы и повысить энергетические запасы, увеличить устойчивость к ишемии, снизить возбудимость, нормализовать сократительную функцию миокарда, что имеет существенное клиническое значение.

Магнийзависимые ферменты (АТФазы) контролируют такие жизненно важные функции, как работа мембранных ионных насосов, обеспечивающих поддержание электролитного баланса клетки (физиологического соотношения вне- и внутриклеточных концентраций ионов K^+/Na^+, Ca^{2+}/Mg^{2+}) и сохранение трансмембранного потенциала, процессы проведения нервного импульса, циклы мышечного сокращения/расслабления. Антагонизм с кальцием опосредует снижение скорости проведения нервного импульса в синапсах, что, наряду с миорелаксирующим и вазодилатирующим эффектом, снижением ответа на вазоконстрикторные гормоны и уменьшением симпатических эффектов, вносит вклад в антигипертензивное действие препарата.

Имеется целый ряд исследований (в том числе контролируемых рандомизированных, под контролем плацебо), посвященных фармакотерапевтическому значению магния оротата в лечении различных заболеваний у людей. Эти исследования документируют эффективность магния оротата при ишемической болезни сердца, нарушениях сердечного ритма, эссенциальной гипертензии и сердечной недостаточности [1, 9].

Сахарный диабет часто сопровождается гипомагниемией и сниженным внутриклеточным содержанием магния у больных диабетом 1-го типа, в том числе и при продолжительном лечении инсулином [24, 27]. Выявленная связь между инсулинозависимым усвоением глюкозы и магнием обусловлена участием магния в работе ключевых ферментов углеводного обмена, в частности, магний необходим для окисления рибозы по пентозофосфатному пути. Колебания уровня глюкозы в крови сами по себе увеличивают риск магниевой недостаточности, которая, в свою очередь, в еще большей степени нарушает углеводный обмен. Добавки магния позволяют больным сахарным диабетом 2-го типа регулировать содержание сахара в крови, в результате их потребность в таблетированных противодиабетических препаратах обычно снижается.

Использование магния оротата (особенно при резистентности к инсулину) способствует улучшению утилизации глюкозы на фоне меньшей потребности в инсулине и сниженной потребности в кислороде при восприятии нагрузки. Поскольку сахарный диабет является нарушением, сохраняющимся в течение всей жизни, оротат магния может стать одним из препаратов для длительного применения, а также играть роль в профилактике диабетических осложнений, в особенности со стороны сердечно-сосудистой и нервной систем.

Препарат может использоваться как средство восстановления, повышения работоспособности, профилактики и лечения различных форм физического перенапряжения, в частности, у спортсменов (Golf, 1988). Несомненную пользу можно ожидать от сочетанного применения **Магнерота**® с препаратами витаминов группы В (тиамина, пиридоксина, цианкобаламина) при нейровегетативных нарушениях, заболеваниях печени. Использование **Магнерота**® как эффективного метаболического средства, содержащего обладающие синергическим действием натуральные компоненты, может быть рекомендовано практически во всех случаях, когда показаны восполнение дефицита магния и стимуляция обменных процессов. ■

Список литературы находится в редакции

Впервые опубликована в Международном эндокринологическом журнале, 2(8) 2007

МАГНЕРОТ®

УТВЕРЖДЕНА
Приказом Комитета Фармацевтического контроля
Министерства здравоохранения Республики Казахстан от 24.09.2008 г. № 233

Инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата
МАГНЕРОТ® MAGNEROT

Торговое название
МАГНЕРОТ® (MAGNEROT)

Международное непатентованное название
Магния оротат

Лекарственная форма
Таблетки, 500 мг.

Состав
1 таблетка содержит
Активное вещество- магния оротата дигидрат500 мг (32,8 мг магния)
Вспомогательные вещества: кремния диоксид коллоидный, кармеллоза натрия, целлюлоза микрокристаллическая, крахмал кукурузный, повидон К30, лактозы моногидрат, натрия цикламат, тальк, магния стеарат.

Описание
Таблетки белого цвета, с фаской и риской с одной стороны.

Форма выпуска, состав и упаковка
Фармакотерапевтическая группа
Другие минеральные добавки. Магния оротат.
Код АТС A12CC09

Фармакологические свойства
Магнерот® - препарат магния. Магний необходим для обеспечения многих энергетических процессов, участвует в обмене белков, жиров, углеводов и нуклеиновых кислот. Магний принимает участие в процессе нервно-мышечного возбуждения, угнетая нервно-мышечную передачу. Особый интерес магний представляет как естественный физиологический антагонист кальция. Магний контролирует нормальное функционирование клеток миокарда; участвует в регуляции сократительной функции миокарда. В стрессовых ситуациях выводится повышенное количество свободного ионизированного магния, в связи с чем, дополнительное количество магния способствует повышению резистентности к стрессу.
В состав препарата ***Магнерот***® входит оротовая кислота, которая способствует росту клеток, участвует в процессе обмена веществ. Кроме того, оротовая кислота необходима для фиксации магния на АТФ в клетке и проявления его действия.

Показания к применению
В комплексном лечении и в качестве профилактики при:
инфаркте миокарда; хронической сердечной недостаточности; аритмиях сердца, вызванных дефицитом магния; спастических состояниях (в т.ч. ангиоспазм); атеросклерозе; дислипидемии.

Способ применения и дозы
Таблетки следует принимать внутрь, запивая небольшим количеством жидкости. Назначают по 2 таблетки 3 раза/сут. в течение 7 дней, затем - по 1 таблетки 2-3 раза ежедневно. Продолжительность курса не менее 4-6 недель. Повторные курсы - после консультации врача.
При *ночных судорогах икроножных мышц* рекомендуется принимать вечером по 2-3 таблетки

Побочное действие
неустойчивый стул и диарея (при применении в высоких дозах), которые обычно проходят самостоятельно при снижении дозы препарата. аллергические реакции.

Противопоказания
мочекаменная болезнь; нарушения функции почек; возраст до 18 лет (эффективность и безопасность не установлены); повышенная чувствительность к препарату.

Лекарственное взаимодействие
При одновременном приеме магний, входящий в состав препарата ***Магнерот***®, затрудняет абсорбцию железа, тетрациклина и натрия фторида, в связи с чем интервал между приемом данных препаратов должен составлять 2-3 ч.

Особые указания
Магнерот® можно применять длительно, в течение всей жизни, при условии постоянного дефицита магния в организме пациента.
Следует учитывать, что к дефициту магния в организме могут приводить заболевания ЖКТ; потребление пищевых продуктов со сниженным содержанием магния; хронический алкоголизм (из-за уменьшения резорбции магния в почечных канальцах и усиления выведения магния из организма); прием некоторых лекарственных средств (пероральные контрацептивы, диуретики, миорелаксанты, глюкокортикоиды, инсулин); состояния, требующие повышенного потребления магния (гиподинамия, стресс, беременность).
Беременность и период лактации
Возможно применение препарата при беременности и в период лактации (грудного вскармливания) по показаниям, поскольку в эти периоды потребность в магнии значительно увеличивается. Если его содержание не сбалансировано, то это может привести к серьезным осложнениям, в т.ч. невынашиванию беременности.
Особенности влияния лекарственного средства на способность управлять транспортным средством или потенциально опасными средствами
Не изучено.

Передозировка
Симптомы: возможно усиление проявлений описанных побочных реакций.
Лечение: симптоматическое.

Форма выпуска
Таблетки 500 мг.
По 10 таблеток в блистер, изготовленной из поливинилхлоридной пленки и алюминиевой фольги. По 2 и 5 блистеров вместе с инструкцией по применению помещают в картонную пачку.
10 шт. - блистеры (2) - пачки картонные.
10 шт. - блистеры (5) - пачки картонные.

Условия хранения
Препарат следует хранить в сухом, защищенном от света, при температуре не выше 25°С. Хранить в местах, недоступных для детей.

Срок хранения 5 лет.
Не применять по истечении срока годности.

Условия отпуска из аптек Без рецепта

Производитель:
Представительство:
ВЁРВАГ ФАРМА ГмбХ и Ко.КГ, произведено
Мауерманн Арцнаймиттель Франция
Мауерманн ОХГ, Калвер штрассе,7,
71034,Бёблинген, Германия

WÖRWAG PHARMA

РК-ЛС-5-012405 от 24.09.2008 г

Отпускается без рецепта!

Роль маркеров воспаления при фибрилляции предсердий

Григорян С. В.[1,2], Адамян К. Г.[1,2], Азарапетян Л. Г.[2]
[1]НИИ кардиологии, [2]ЕГМУ им. М. Гераци, г. Ереван

Фибрилляция предсердий (ФП) является одной из наиболее часто встречающихся нарушений ритма и составляет ~ 30% среди всех аритмий. Однако следует признать, что ФП до сих пор остается серьезной, нерешенной проблемой для практических врачей и исследователей.

В качестве патогенетических механизмов ФП рассматриваются острые или хронические гемодинамические, метаболические и электрофизиологические нарушения сердечно-сосудистой системы. Все эти факторы способны привести к структурному ремоделированию предсердий, вследствие чего развивается и прогрессирует ФП. Однако в соответствии с современными концепциями, иммуновоспалительная активация в организме играет одну из ведущих ролей в патогенезе ФП [1, 2, 6-8, 12, 14]. Отмечено, что динамика воспалительного процесса независимо от его причин всегда достаточно стандартна, т.е. воспаление, по существу, является «монопатогенетическим» процессом [41]. Аритмии сердца являются серьезным, часто фатальным проявлением различных состояний и вызывают значительное напряжение нейрогуморальных механизмов, ответственных за поддержание гомеостаза в организме. В свою очередь, изменение функциональной активности нервной и эндокринной систем вовлекает в процесс адаптации систему иммунитета, которая по современным представлениям является третьей регулирующей системой, способной активно влиять на нейрогуморальную сферу. Поскольку существуют определенные маркеры электрической нестабильности миокарда, формируемые нервной и эндокринной системами, можно предположить, что таковые могут быть и со стороны иммунной системы. Это тем более вероятно, т.к. существует мнение о возможности иммунологических факторов выступать в качестве первопричины развития аритмий [3, 4, 7, 16, 23].

Среди широкого круга биологических и иммунологических маркеров, использующихся в клинической практике для оценки активного воспаления, особая роль отводится С-реактивному белку (СРБ), который относится к семейству белков острой фазы воспаления [7, 30]. Известно, что повышение концентрации СРБ наблюдается уже спустя 4-6 ч после повреждения ткани, причем максимальный его уровень достигается через 24-96 ч. Синтез и секреция СРБ происходят в печени и регулируются провоспалительными цитокинами, в первую очередь интерлейкином (ИЛ)-6, а также ИЛ-1 и фактором некроза опухоли (ФНО) α. Период полужизни СРБ составляет приблизительно 19 ч и не зависит от его уровня в плазме. Повышение содержания СРБ при воспалительных заболеваниях связано только с активацией его синтеза, а не с нарушением клиренса. В целом концентрация СРБ рассматривается как наиболее чувствительный и специфический лабораторный маркер воспаления и повреждения тканей. Он достаточно четко коррелируется с синтезом ИЛ-6, который как провоспалительный цитокин в свою очередь играет ведущую роль в развитии воспаления. Доказано, что даже небольшое повышение концентрации СРБ может отражать субклинический процесс воспаления в сосудистой стенке [7, 31, 38].

В сыворотке крови здоровых людей СРБ присутствует в следовых концентрациях, находящихся за пределами чувствительности стандартных лабораторных тестов. Однако на фоне воспаления, связанного с тканевым повреждением, инфекцией или аутоиммунными поражениями, концентрация СРБ может повыситься в >1000 раз. Причем необходимо отметить то обстоятельство, что при явном отсутствии указанных патологических состояний, даже небольшое повышение концентрации СРБ может отражать субклинический воспалительный процесс в сосудистой стенке [21, 35-37].

О роли субклинического воспаления в развитии коронарной болезни сердца было указано в проспективном исследовании [21]. В мета-анализе 2557 случаев сосудистых осложнений, развившихся в течение 8 лет наблюдения, было показано, что у пациентов с концентрацией СРБ >2,4 мг/л в последующем наблюдается двукратное увеличение риска развития сосудистых катастроф, по сравнению с пациентами с концентрацией СРБ в пределах <1 мг/л ($p<0,001$). Повышение концентрации

СРБ у пожилых людей сочетается со снижением продолжительности жизни в целом. В этом исследовании была обнаружена также связь между повышением концентрации СРБ и развитием сердечной недостаточности (СН).

В исследовании NHANES III (National Health And Nutrition Examination Survey III) [30] при изучении проспективных данных 8850 мужчин и женщин >40 лет обнаружили, что, даже с учетом всех классических факторов риска (ФР), повышение концентрации СРБ в крови (>5,5 мг/л) ассоциируется с риском развития инсульта (МИ).

Американским центром по контролю и профилактике заболеваний совместно с Американской ассоциацией сердца при изучении множества маркеров воспаления в 2003 г было опубликовано сообщение с рекомендациями по использованию маркеров воспаления в клинической практике, как одного из направлений в общей оценке предикторов риска сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) [14]. В указанном сообщении сформулировано положение о том, что прогностическая ценность СРБ выше, чем всех остальных маркеров воспаления (класс IIa, уровень доказательности B). Другие маркеры воспаления, включая фибриноген и провоспалительные цитокины, имеют биологические, экономические и аналитические ограничения и не должны использоваться для оценки коронарного риска в дополнение к СРБ (класс III, уровень доказательности C).

Определение роли СРБ нашло свое подтверждение также при наблюдении за пациентами с ФП. Считают, что повышение уровня СРБ является зависимым предиктором, характеризующим риск возникновения ФП у большого числа исследованных пациентов, прошедших ангиографию [13]. Предполагают, что патофизиология ФП включает в себя воспалительный механизм, поэтому авторы оценивают СРБ как новый маркер риска ФП и предлагают назначать противовоспалительное лечение.

У больных с ФП выявили эпизоды воспаления, которые не взаимодействуют с каскадом коагуляции, причем наличие воспаления ассоциируется с хронической ФП, которую наблюдали в течение 1 года [20]. Показано, что СРБ не только является маркером воспаления у больных с ФП, но и играет активную патофизиологическую роль [31]. При этом открываются новые возможности для применения соответствующей терапии, т.е. назначения статинов, фибратов, ингибиторов ангиотензин-превращающего фермента (ИАПФ) и т.д. [11, 13, 15, 17-19, 26, 28, 29, 39].

Был выявлен повышенный уровень СРБ среди пациентов с ФП по сравнению с пациентами с синусовым ритмом [16]. Оказалось, что у пациентов с персистирующей формой ФП СРБ выше, чем при пароксизмальных формах, и в обеих группах (гр) он был выше, чем в контрольной гр у пациентов без ФП. Известны работы, где применение малых доз кортикостероидов способствуют сохранению синусового ритма [22]. Проведено исследование 121 пациента только с ФП. Из них 52 пациента с ФП и артериальной гипертонией (АГ), и 75 больных без ФП в качестве контрольной гр. Оказалось, что содержание СРБ повышено в гр ФП+АГ и не изменено у пациентов только с ФП по сравнению с контролем. Авторы делают вывод о том, что повышение маркеров системного воспаления не ассоциируется с самой ФП, а, возможно зависит от основного заболевания, на фоне которого развилась ФП. Считают, что СРБ строго ассоциирует с новыми эпизодами ФП у госпитализированных пациентов [39, 40]. Другие указывают на возможную их связь с провоспалительными факторами. Считают, что низкий уровень СРБ у больных с ФП ассоциирует с низким процентом возвратной ФП и ее менее тяжелым течением [34]. После электрической кардиоверсии (ЭКВ), спустя 3-6 нед. пациенты, у которых синусовый ритм сохранялся в течение 6 мес., имели низкий уровень СРБ. Этот факт свидетельствует о влиянии воспаления на клиническое течение и рецидивы ФП после успешной ЭКВ.

Эпидемиологические исследования, [23-25], указывают на наличие связи между уровнем СРБ и ФП, а также риском ее развития в дальнейшем. Причем увеличение СРБ более четко выражено при персистирующей ФП, чем при пароксизмальной ее форме.

Оценили роль СРБ при риске рецидива ФП после ЭКВ; причем уровень СРБ ассоциируется с наличием ФП и безуспешными попытками ЭКВ или фармакологической кардиоверсии [34]. Были обследованы 102 пациента с персистирующей ФП неревматического генеза и успешной ЭКВ. Уровень концентрации СРБ определялся сразу после ЭКВ, и наблюдение велось в течение 1 года. Относительно уровня СРБ пациенты были разделены на 4 гр. Все 4 гр не различались по возрасту, полу, фракции выброса (ФВ) и размеру левого предсердия (ЛП). Оказалось, что в 1 гр – с низким (<1,9 мг/л) уровнем СРБ, количество рецидивов ФП за первые 3 мес. наблюдения было выявлено 4% vs 33% в остальных 3-х гр, а за последующий год – 28% vs 60%. Авторы считают, что низкий уровень СРБ ассоциируется с продолжительностью сохранения синусового ритма после кардиоверсии у пациентов с неревматической ФП.

Проведено исследование, в которое были включены 5806 пациентов [12]. Наблюдение длилось до 7,8 лет. Оценивалась роль СРБ как предиктора развития ФП, которая была исходно диагностирована у 315 (5%) пациентов. Оказалось, что пациенты, имеющие высокий уровень СРБ, более подвержены развитию ФП, чем пациенты с низким уровнем СРБ (7,4% vs 3,7%). Таким образом, СРБ ассоциируется не только с наличием ФП, но и представляет собой высокий риск для дальнейшего развития ФП.

По данным мировой литературы ФП сопровождает хирургические вмешательства на сердце в 20-50% (в зависимости от возраста и типа операции), при этом концентрация СРБ может быть увеличена более чем на 100 меток. Впервые было указано на связь между повышением уровня СРБ и частотой развития ФП, а также увеличением эпизодов ФП после хирургического вмешательства на сердце, что встречается почти у каждого третьего оперированного

больного [10]. Авторы выявили, что повышение пика концентрации СРБ наблюдается на 2 сут. после операции и это совпадает с развитием ФП в последующие сут. Высказано предположение, что увеличение СРБ отражает процесс воспаления и способствует структурному ремоделированию предсердий, что особенно выражено при персистирующей форме ФП.

Однако в литературе существует и другое мнение. Продемонстрирован высокий уровень концентрации СРБ у пациентов с пароксизмальной тахикардией, а также у пациентов с неэффективной КВ по сравнению с успешной [22]. Подобного мнения придерживаются и другие, указывая на то, что концентрация СРБ повышена у больных с пароксизмальной формой ФП по сравнению с персистирующей и перманентной формами [28].

Обследованы 111 пациентов с ФП, которые получали антиаритмические препараты до и после КВ [42]. В течение 76 сут. у 75 пациентов наблюдались рецидивы ФП. После КВ у пациентов с возвратной ФП концентрация СРБ была выше –3,95 mg/l vs 1,81 mg/l (p=0,002). Этот факт свидетельствует о роли воспаления в патогенезе ФП, резистентной к приему антиаритмических препаратов, т.е. концентрация СРБ является предиктором возвращения ФП после КВ в основном у пациентов, принимающих антиаритмические препараты. Также считают, что воспаление играет значимую роль в выявлении, поддержании и сохранении ФП [32]. Уровень таких маркеров воспаления, как СРБ и ИЛ-6 повышен при ФП и он коррелирует с продолжительностью ФП и результатом КВ.

Цитокины являются гормоноподобными молекулами, осуществляющими короткодистанционную регуляцию межклеточных и межсистемных взаимодействий при развитии воспалительного процесса. Цитокины определяют выживаемость клеток, стимуляцию или ингибирование их роста, дифференцировку, их функциональную активацию и апоптоз. Считается, что механизм действия цитокинов состоит из их отрицательного инотропного действия на миокард, влияния на ремоделирование сердца, нарушения эндотелий-зависимой вазодилатации (ЭЗВД) артериол и усиления процесса апоптоза кардиомиоцитов (КМЦ). Возможно, что одним из механизмов положительного действия ИАПФ у больных с хронической СН (ХСН) также является их способность воздействовать на синтез цитокинов.

При изучении СРБ, ИЛ-6, гомоцистеина и липидных биомаркеров в качестве предикторов сердечно-сосудистой смерти показано, что только ИЛ-6 и Гмц оказались ее прямыми и независимыми предикторами [33]. В ряде других исследований отмечено, что повышенный уровень ИЛ-6 имеет более важное прогностическое значение для развития сердечно-сосудистой смерти и других кардиоваскулярных осложнений по сравнению с СРБ.

Считают, что активация системы цитокинов, главным образом ФНОα, объясняется высокой активностью симпатоадреналовой системы (САС) [8]. Тесная связь между иммунными воспалительными реакциями и активностью симпатической нервной системы (СНС) указывает на целесообразность применения β-адреноблокаторов (β-АБ) у этих больных. Более того, ФНОα индуцирует процесс запрограммированной гибели КМЦ (апоптоз). В условиях здорового функционирования организма роль процесса апоптоза заключается в удалении поврежденных клеток, восстановлении целостности тканей и их нормального функционирования. В условиях патологии апоптоз утрачивает свой компенсаторный характер. У больных с ХСН снижение количества жизнеспособных КМЦ в результате их апоптоза приводит к снижению сократительной способности и прогрессированию заболевания. На поверхности КМЦ взрослого человека экспрессируются, так называемые, рецепторы смерти. ФНОα запускает процесс апоптоза при связывании с вышеуказанными рецепторами. Кроме того, ФНО усиливает процессы окислительного стресса (ОС) КМЦ.

Заслуживает внимания мнение о том, что влияние провоспалительных цитокинов или плейотропных медиаторов имеет, по крайней мере, четыре ключевые составляющие:

- отрицательное инотропное действие;
- ремоделирование сердца (необратимая дилатация полостей и гипертрофия КМЦ;
- нарушение ЭЗВД артериол;
- усиление процесса апоптоза КМЦ и клеток периферической мускулатуры [3-5, 39].

Логично предположить, что отрицательное инотропное действие цитокинов может лежать в основе таких характерных гемодинамических признаков ХСН как низкий сердечный выброс и высокое внутрисердечное давление, а в сочетании с нарушением регуляции тонуса периферических артериол может быть причиной гипотонии, свойственной поздним стадиям ХСН. Утрата важного компенсаторного механизма, каким является эндотелий-зависимая релаксация артериол в периферической мускулатуре, может обуславливать появление таких клинических симптомов ХСН, как снижение толерантности к физическим нагрузкам и уменьшения силы, выносливости скелетной мускулатуры. Наиболее важными для формирования синдрома ХСН являются «долговременные» эффекты провоспалительных цитокинов, проявляющиеся постепенным разрушением внеклеточного коллагенового матрикса миокарда, дилатацией желудочков и гипертрофией КМЦ. Как было показано в ряде исследований, изменения, лежащие в основе феномена ремоделирования сердца, носят необратимый характер и, наряду с цитокин-индуцированным усилением апоптоза КМЦ, способствуют возникновению и прогрессированию ХСН, появлению ФП и ухудшению прогноза больных. Также высказывается мнение о том, что активация иммунной системы может быть обусловлена хроническим повышением тонуса СНС. Считают, что с избыточным уровнем ФНОα ассоциируется развитие дисфункции ЛЖ, разобщение β-рецепторов и аденилциклазы, ремоделирование желудочков, увеличение апоптоза КМЦ, снижение кровотока в сердечной мышце [39]. Авторы приводят

несколько гипотез, объясняющих иммунное воспаление, как патогенетический фактор при ХСН:

- гиперпродукция провоспалительных цитокинов в ответ на повышение активности СНС;
- повреждение миокарда и гипоперфузия периферических тканей;
- увеличение транслокации бактериальных эндотоксинов через стенку кишечника и развитие эндотоксинемии. Более того предполагают, что ФНОα играет определенную роль при стимулировании каптоза КМЦ.

Было отмечено, что ФНОα проявляет многочисленные системные и локальные эффекты, многие из которых могут играть определенную роль в развитии патологии сердца [7]. В эксперименте продемонстрировано, если отрицательный инотропный эффект полностью обратим, то признаки ремоделирования ЛЖ сохранялись и после прекращения введения ФНОα. Полагают, что действие ФНОα на ремоделирование сердца может быть связано с активацией металлопротеаз, индуцирующих разрушение коллагеннового матрикса КМЦ. Один из патогенетических механизмов может быть связан с синергической активностью ФНОα и других цитокинов в отношении экспрессии, так называемой, индуцируемой формы синтетазы оксида азота (NO) в КМЦ и эндотелиальных клетках микрососудов миокарда. NO и токсический продукт, который образуется при его взаимодействии с суперокислительными анионами, обладают способностью существенно снижать сократительную способность миокарда, тем самым снижать ТФН. Последнее обстоятельство связывают с ослаблением процессов дилатации на физиологические стимулы, снижением силы и выносливости, а также с увеличением катаболизма скелетной мускулатуры. Провоспалительные цитокины ФНОα и ИЛ-1, а также в некоторой степени и ИЛ-6 обладают вазодепрессорными свойствами [7]. Авторы считают, что синтез СРБ происходит в печени и регулируется «провоспалительными» цитокинами ИЛ-6, ИЛ-1 и ФНО. Полагают, что СРБ является суррогатным маркером, отражающим интенсивность синтеза ИЛ-6. Он играет определенную роль в развитии атеросклероза и его осложнений.

Существует мнение, что, т.к. СРБ продуцируется в печени и служит белком острой фазы воспаления, однако, возможно, он не является специфическим маркером воспаления для ФП [24]. ИЛ-6, который продуцируется в сердце, может быть более специфичным в этом отношении, чем СРБ и может дать более ценную информацию о пациентах с ФП. Подобного мнения придерживаются и другие [27]. Было показано, что оба маркера достоверно повышены при ФП и являются независимыми от размера ЛП. Более того ИЛ-6 прямо коррелирует с развитием ФП, что может указывать на роль воспаления в процессе ремоделирования. Все эти данные позволяют предполагать, что патогенетическое действие СРБ реализуется в сочетании с другими медиаторами воспаления, особенно с ИЛ-6, который и является основным индуктором синтеза СРБ. Следует полагать, что СРБ обладает как провоспалительным, так и антивоспалительным потенциалом. Такого же мнения придерживаются другие [23, 25].

Мнения исследователей о влиянии цитокинов на патогенез и течение ФП в настоящее время достаточно противоречивы. Некоторые авторы предполагают, что увеличение уровня такого цитокина, как ФНОα, вероятно, ассоциируется с пароксизмами ФП [9,41]. Изменения содержания СРБ во время пароксизма ФП не выявлено. Уровень СРБ обратно коррелирует с тяжестью ФП, т.е. при перманентной ФП показатели воспаления ниже, чем при персистирующей, рецидивирующей ФП. Известно, что при ФП имеет место электрическое ремоделирование ЛП, что поддерживает постоянство аритмии [41]. Возможно, показатели воспаления играют определенную роль в трансформации синусового ритма в ФП. Не исключено, что гиперэкспрессия ФНОα является маркером рецидива ФП, особенно при наличии ХСН. Вероятно, длительное накопление структурно-функциональных и метаболических изменений в миокарде способствует увеличению концентрации цитокина при пароксизмах ФП. Установленные взаимосвязи между показателями воспаления и эхокардиографическими (ЭхоКГ) параметрами при персистирующей рецидивирующей форме ФП подкрепляют теорию воспалительного ремоделирования миокарда. Также полагают, что воспаление играет важную роль в развитии ФП, следовательно, оно может быть новой терапевтической мишенью в лечении ФП [40]. Имеются определенные взаимоотношения между маркерами воспаления (СРБ, ИЛ-6 и ФНОα) и статусом коагуляции при ФП. Указывают на связь между повышенным содержанием СРБ и ИЛ-6, ФНОα и активацией тромбоза у больных с ФП и ишемическим МИ, а также снижением активности фибринолитической системы. Более того, установлено, что ряд воспалительных маркеров являются независимыми предикторами тромбоза ушка ЛП.

Резюмируя данные мировой и отечественной литературы относительно влияния факторов воспаления на клиническое течение ФП можно предположить, что идея о вовлечении воспаления в патогенез ФП не новая, она подтверждается комбинированными клиническими, эпидемиологическими, фармакологическими и экспериментальными наблюдениями. Доказана выраженная связь между концентрацией СРБ и наличием ФП, а также риском ее рецидивов. В контролируемых исследованиях уровень СРБ достоверно увеличен у пациентов с ФП и ассоциирует с результатами КВ. Исследователи полагают, что воспаление не только может быть ответом на имеющуюся аритмию, но и составлять ее интегральную часть. Однако, несмотря на множественные исследования, маркеры воспаления при ФП пока недостаточно изучены и требуют дальнейших исследований. ■

Список литературы находится в редакции

Впервые опубликована в журнале Кардиоваскулярная терапия и профилактика, 11(5),2012, с. 74-78

Торсид (торасемид) – петлевой диуретик нового поколения в лечении отечного синдрома

Матюгина Л.П.
к.м.н., врач-кардиолог высшей категории,
медицинский центр «Ақ сенім», г. Алматы

Диуретическая терапия используется в клинической практике уже почти 100 лет. По механизму действия диуретики разделяют на три группы: петлевые, тиазидные (тиазидоподобные) и калийсберегающие.

Петлевые диуретики оказывают выраженное диуретическое и натрийуретическое действие на всем протяжении восходящего сегмента петли Генле канальцевого аппарата почек и являются самыми эффективными мочегонными средствами. Среди них выделяют короткодействующие (фуросемид, этакриновая кислота) и пролонгированные (торасемид) [3, 5]. В настоящее время трудно представить себе лечение многих хронических заболеваний, осложненных отечным синдромом, тяжелых форм артериальной гипертонии с сопутствующей сердечной или почечной недостаточностью без применения петлевых диуретиков.

Однако при длительном применении появляются их побочные действия, такие как нарушения электролитного баланса, в частности, гипокалиемия, гиперальдостеронизм, нарушение толерантности к глюкозе, повышение уровня мочевой кислоты, гипотония, снижение диуретического и натрийуретического эффектов [2, 7, 9]. В этой связи, петлевой диуретик нового поколения – торасемид (Торсид, компании «Фармак») вызывает несомненный интерес, так как имеет ряд преимуществ по сравнению с другими петлевыми диуретиками.

Одним из главных отличий торасемида являются присущие ему свойства антагониста альдостерона, способность замедлять дальнейшее прогрессирование миокардиального фиброза и ремоделирование миокарда левого желудочка [2, 9, 11, 12]. По своим фармакокинетическим характеристикам он превосходит фуросемид. Другим важнейшим преимуществом торасемида является высокая биодоступность (80-90%), что обеспечивает стабильный и длительный диуретический эффект. Период полувыведения составляет 3-5 часов, тогда как у фуросемида и буметанида всего 1 ч [2, 3]. Поэтому торасемид оказывает более длительное действие, чем фуросемид. Его всасывание и распределение в организме практически не зависит от приема пищи, уровня альбумина в плазме, степени тяжести сердечной недостаточности [2, 3, 10]. При лечении торасемидом стабильный и выраженный диуретический эффект сохраняется даже у пациентов с почечной недостаточностью, при этом гипокалиемия, один из главных побочных эффектов петлевых диуретиков, гораздо менее выражена, что также обусловливает его эффективность и безопасность при ХСН [3, 5, 9, 17]. Торасемид метаболизируется в печени с образованием нескольких метаболитов, некоторые из которых обладают слабой диуретической активностью (около 10% от таковой неизмененного препарата). Только 25% дозы выводится с мочой в неизмененном виде (против 60-65% при приеме фуросемида и буметанида). В связи с этим фармакокинетика торасемида существенно не зависит от функции почек, в то время как период полувыведения фуросемида увеличивается у больных почечной недостаточностью [1, 2, 3].

Диуретический эффект торасемида в дозах 2,5 и 5 мг при однократном приеме соответствует таковому гидрохлортиазида в дозе 25 мг, а в дозах 10 и 20 мг – фуросемида в дозе 40 мг [4].

Согласно рекомендациям ЕОК, ВНОК, петлевые диуретики, в том числе торасемид, относятся к основным средствам для лечения хронической сердечной недостаточности (ХСН).

В открытом рандомизированном исследовании M. Yamato и соавт. [7] изучали эффективность торасемида и фуросемида у 50 больных хронической сердечной недостаточностью II-III функционального класса, у которых лечение фуросемидом в низкой дозе и ингибиторами ангиотензинпревращающего фермента было неэффективным. Пациентов основной группы переводили на торасемид в дозе 4-8 мг/сут, а больные группы сравнения продолжали прием фуросемида в прежней дозе (20-40 мг/сут). Терапия торасемидом в течение 6 мес привела к снижению конечного диастолического размера ($p<0,005$) и индекса массы миокарда левого желудочка ($p<0,005$), улучшению параметров его наполнения в диастолу, а также снижению концентрации натрийуретического пептида ($p<0,001$) и увеличению активности ренина ($p<0,005$) и альдостерона ($p<0,001$) плазмы. В группе фуросемида сходные изменения отсутствовали. Положительные изменения этих показателей, по мнению авторов, объясняются блокадой рецепторов альдостерона под действием торасемида [7].

В исследовании TORIC (TOrasemide In Congestive Heart Failure) проводилось сравнительное изучение эффективности и безопасности торасемида (10 мг/сутки), фуросемида (40 мг/сутки) и других диуретиков. В исследование было включено 1377 пациентов с ХСН II–III функционального класса по NYHA. Длительность исследования – 12 месяцев. Каждые 3 месяца оценивалась эффективность и переносимость препаратов, изменения метаболических параметров, в первую очередь уровня калия в крови, динамику течения ХСН и летальность. Торасемид по эффективности превзошел фуросемид и другие диуретики. Так достоверное улучшение переносимости физических нагрузок и уменьшение функционального класса ХСН произошло у 45,8% пациентов на фоне лечения торасемидом и только у 37,2% – получавших фуросемид ($p=0,00017$). Летальность достоверно была почти в два раза меньшей по сравнению с группой фуросемида. Кроме того, торасемид реже вызывал гипокалиемию, чем фуросемид (у 12,9% и 17,9%). Изменений уровня глюкозы и липопротеидов в плазме крови на фоне лечения торасемидом также отмечено не было. Торасемид – первый из петлевых диуретиков, показавший положительное влияние на прогноз у больных ХСН в крупном исследовании по сравнению с группой, получавшей фуросемид и другие диуретики [6].

В открытом исследовании у 234 больных хронической сердечной недостаточностью были сопоставлены результаты 12-месячной терапии торасемидом или фуросемидом. У больных, получавших торасемид, частота госпитализаций по поводу сердечной недостаточности была ниже, чем у пациентов группы фуросемида (17 и 39% соответственно; $p<0,01$). Сходные результаты получены и по длительности пребывания в стационаре в связи с сердечной недостаточностью (106 и 296 дней; $p=0,02$). Лечение торасемидом сопровождалось более значительным улучшением клинического состояния: уменьшением одышки и утомляемости [8].

Таким образом, торасемид по эффективности в лечении сердечной недостаточности по крайней мере не уступает фуросемиду. В ряде исследований он продемонстрировал преимущества перед фуросемидом, что обусловлено более высокой и стабильной биодоступностью, длительным периодом полувыведения торасемида и/или его дополнительными эффектами блокировать рецепторы альдостерона.

По мнению экспертов ВНОК и ОССН (2010 г), торасемид – один из самых эффективных и безопасных петлевых диуретиков. Во многих исследованиях показаны

его антиальдостероновые эффекты, сопровождающиеся улучшением диастолических свойств миокарда. В исследовании TORIC торасемид продемонстрировал способность лучше влиять на прогноз у больных ХСН, что дает основание обоснованно считать его препаратом первого выбора при ХСН, особенно при длительном лечении клинически выраженной декомпенсации [19,20].

В ряде исследований была также продемонстрирована высокая эффективность торасемида при выраженной (клиренс эндогенного креатинина <30 мл/мин) почечной недостаточности [9,10]. Петлевые диуретики сохраняют эффективность даже при терминальной почечной недостаточности, в то время как диуретическое действие тиазидных диуретиков утрачивается при снижении скорости клубочковой фильтрации менее 20 мл/мин. Фармакокинетика торасемида не зависит от функции почек, а кумуляции препарата при почечной недостаточности не происходит [2, 3, 16]. Торасемид при почечной недостаточности назначают в более высоких дозах (100-200 мг/сут и более). В небольшом клиническом исследовании пациентов, получавших фуросемид в дозе 500 мг, переводили на прием торасемида в дозах 100 или 200 мг [15]. В дозе 100 мг торасемид несколько уступал фуросемиду по влиянию на диурез и экскрецию натрия с мочой, однако в дозе 200 мг препарат давал более выраженный эффект. В сходном исследовании торасемид в дозе 400 мг и фуросемид в дозе 1000 мг вызывали сходное увеличение объема мочи и экскреции натрия у больных хронической почечной недостаточностью [16]. В отличие от фуросемида, торасемид не оказывал существенного влияния на выведение калия. Пониженную экскрецию калия при применении торасемида отмечали и некоторые другие авторы [17]. N. Vasavada и соавт. [10] сопоставили диуретический и антигипертензивный эффекты торасемида и фуросемида у больных хронической почечной недостаточностью. Трехнедельная терапия обоими препаратами привела к сопоставимому снижению АД. Натрийурез также увеличился в одинаковой степени.

Следовательно, торасемид по эффективности и безопасности сопоставим с фуросемидом у больных почечной недостаточностью. Следует учитывать, что такие пациенты нуждаются в более высоких дозах петлевых диуретиков (100-200 мг и более). В этой связи в настоящее время торасемид следует рассматривать в качестве оптимальной альтернативы фуросемиду в более сложных клинических ситуациях, связанных с более тяжелым отечным синдромом или необходимостью избежать побочных эффектов, характерных для петлевых диуретиков [2, 3, 9, 16].

Показанием к назначению петлевых диуретиков служит артериальная гипертония, в том числе с наличием сердечной или почечной недостаточности. Основанием для этого является способность торасемида блокировать альдостерон, улучшать диастолическую функцию, тормозить миокардиальный фиброз, что обусловливает замедление прогрессирования сократительной функции миокарда [11, 12]. В основе антигипертензивного действия торасемида лежит его способность уменьшать содержание ионов кальция в гладкомышечных клетках сосудистой стенки и тем самым ослаблять их чувствительность к действию эндогенных вазоконстрикторных факторов. Торасемид, подавляя котранспорт Na^+-K^+-Cl^{2-} в мембранах гладкомышечных клеток сосудистой стенки, уменьшает содержание в них натрия, в результате чего активируется работа Na^+-Ca^{2+}-насоса, который обеспечивает выведение кальция в обмен на вход натрия. В итоге это приводит к снижению содержания кальция в гладкомышечных клетках, что вызывает их расслабление и снижает чувствительность к вазоконстрикторным факторам. По сравнению с тиазидными диуретиками или фуросемидом, препараты этой группы реже вызывают метаболические нарушения. Поэтому, при назначении петлевых диуретиков больному артериальной гипертонией рациональным представляется выбор торасемида, учитывая его высокую предсказуемую биодоступность, более длительный период полувыведения [2, 3, 14, 20].

В 12-недельном двойном слепом исследовании у 147 больных артериальной гипертонией торасемид в дозах 2,5-5 мг/сут по антигипертензивной активности достоверно превосходил плацебо [15]. Диастолическое АД нормализовалось у 46-50% больных, получавших торасемид, и 28% больных группы плацебо. В сравнительных исследованиях торасемид в дозе 2,5-5 мг один раз в день по эффективности в лечении артериальной гипертонии не уступал хлорталидону и индапамиду [14, 15]. Следует отметить, что по данным суточного мониторирования АД антигипертензивное действие торасемида, который назначают один раз в сутки, сохранялось на протяжении 24 часов.

Таким образом, торасемид эффективный петлевой диуретик, безопасный по клиническим данным и метаболическим параметрам при длительном назначении пациентам с отечным синдромом любой этиологии. В клинических исследованиях продемонстрировал положительное влияние на течение и прогноз при ХСН. Применение торасемида позволяет преодолевать основные недостатки активной диуретической терапии. Усиливается не только собственно мочегонное действие, но и блокируются побочные эффекты (электролитные нарушения и активация РААС) [19]. ■

Список литературы находится в редакции

Отпусти
лишнюю
жидкость!
Информация для специалистов
Фармак®

РК-ЛС-5 №015860 от 13.04.2010 РК-ЛС-5 №015861 от 13.04.2010 РК-ЛС-5 №018695 от 08.02.2012

Торсид - новое поколение петлевых диуретиков

Разговоры «про это»: проблема сексуальной дисфункции в кардиологии

Радченко А.Д.
ННЦ «Институт кардиологии им. Акад. Н.Д. Стражеско» НАМН Украины, г. Киев

Особенности сексуальной дисфункции у женщин

Как указывалось в первой части лекции [1], сексуальная дисфункция у женщин – это достаточно сложное понятие, в большей степени находящееся в компетенции сексопатолога и эндокринолога, чем кардиолога. Однако в последнее время данной проблеме уделяется много внимания именно кардиологами и специалистами в области лечения артериальной гипертензии (АГ). С одной стороны, это связано с тем, что большинство женщин чаще начинают обследоваться у семейных врачей и терапевтов и именно им начинают рассказывать о проблемах сексуального характера. С другой стороны, стало популярным изучение гендерных аспектов сердечно-сосудистой патологии. Активно обсуждаются вопросы различного течения ишемической болезни сердца и влияния сердечно-сосудистых препаратов на мужчин и женщин. У мужчин существует четкая зависимость между эректильной дисфункцией и сердечно-сосудистой заболеваемостью и смертностью. У женщин же данная взаимосвязь прослеживается не всегда. Хотя большинство специалистов считает все же, что такая связь есть, хотя бы в силу того, что некоторые аспекты репродуктивной эмбриологии и сексуальной физиологии похожи у мужчин и женщин [27, 28]. Частично разница во мнениях специалистов обусловлена тем, что в исследованиях использовались различные методики оценки сексуальной функции и состояния сердечно-сосудистой системы. Кроме того, само понятие сексуальной дисфункции у женщин претерпело некоторые изменения.

В настоящее время под сексуальной дисфункцией у женщин понимают:

- нарушение сексуального желания – отсутствие или уменьшение чувства сексуального интереса или желания, отсутствие сексуальных мыслей и фантазий или недостаточное ответное желание. Мотивации для сексуального возбуждения отсутствуют или значительно снижены;
- нарушение сексуального возбуждения, которое может быть субъективным (отсутствие или значительное уменьшение чувства возбуждения от любого типа сексуальной стимуляции), генитальным (отсутствие или значительное ухудшение генитального сексуального возбуждения с минимальным набуханием стенок влагалища и минимальным количеством вагинальных выделений при стимуляции, снижение чувствительности при генитальных ласках), комбинированным генитальным и субъективным (отсутствие или значительное снижение сексуального возбуждения от любого типа сексуальной стимуляции в сочетании со сниженной генитальной реакцией), персистирующим (спонтанное генитальное возбуждение (покалывание, ощущение пульсации) в отсутствие сексуального интереса или желания);
- неполучение оргазма – несмотря на отсутствие нарушения возбуждения оргазм не достигается или его интенсивность очень мала;
- боли во время полового акта (диспареуния) – постоянные или возвратные боли при попытке входа полового члена во влагалище;
- вагинизм – постоянное или повторяющееся затруднение вхождения полового члена, пальцев или других предметов во влагалище, несмотря

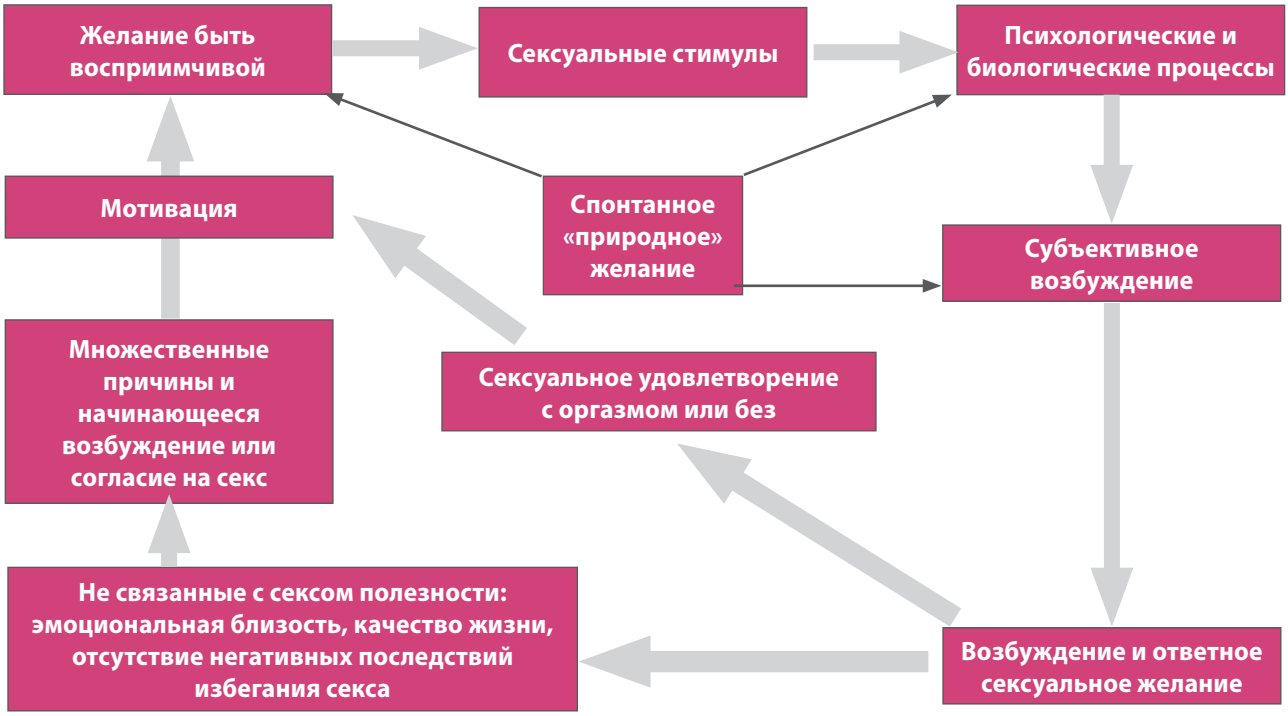


Рисунок 1. *Цикличность сексуального ответа у женщин. Адаптировано Basson // JAMC, 2005, vol. 172 [7]*

на желание этого женщиной. Часто это происходит из-за боязни боли, приводящей к спазму мышц таза.

При этом наличие любого из указанных нарушений говорит о сексуальной дисфункции. Возможно сочетание нескольких.

Клинические и эмпирические исследования, в основном проведенные в Северной Америке и Европе среди женщин без жалоб на сексуальные расстройства, показывают, что сексуальный ответ у здоровых женщин носит циклический характер (рис. 1).

На начальных стадиях (рис. 1) женщина может быть сексуально нейтральной (не иметь спонтанного желания), но иметь позитивную мотивацию (желание выразить любовь, получить физическое удовольствие, почувствовать себя ближе к партнеру, выполнить желание партнера, повысить собственную самооценку или улучшить самочувствие). Данные длительного мультиэтнического исследования 3300 женщин в возрасте 42-52 лет, которые не получали гормональных препаратов и были сексуально активными на протяжении последних 6 месяцев, продемонстрировали, что причинами вступления в половые отношения чаще являются: выражение любви к партнеру, получение удовольствия, желание партнера, снятие напряжения [16]. А причинами отсутствия половых отношений чаще являются: недостаток интереса, усталость или проблемы со здоровьем, отсутствие партнера на настоящий момент. Причем отсутствие партнера отмечалось у 67% опрошенных женщин.

Мотивация приводит к желанию найти сексуальные стимулы. Эти стимулы приводят к изменению в мозгу и дополняются психологическими и биологическими факторами. Результатом этого состояния является появление сексуального возбуждения. Продолжающаяся стимуляция приводит к нарастанию сексуального возбуждения и появлению сексуального желания, которого вначале не было. Сексуальное удовлетворение (с оргазмом или без) является результатом продолжающейся стимуляции, наслаждения чувством возбуждения при отсутствии негативных ощущений (боли).

У некоторых женщин сексуальное желание может появляться спонтанно, и это побуждает их активно искать стимулы. Этот тип желания чаще связан с менструальным циклом, и частота его возникновения снижается с возрастом, однако в любом возрасте может появляться при появлении нового партнера.

Раньше считалось, что у женщин все начинается с сексуального желания, сексуальных мыслей, фантазий, и если их нет, то говорили о сексуальной дисфункции. По данным опросов, каждая третья женщина имела подобные нарушения. Однако долго оставалось неясным, сколько из этих женщин не имели спонтанного желания, но сохранили способность к его появлению при наличии соответствующей стимуляции, то есть были практически здоровыми. Исследования, в которых изучали с помощью фотоплетизмографии гиперемию влагалища в ответ на стимуляцию (просмотр видео) [14, 53, 64], продемонстрировали, что у женщин, ранее сообщавших об отсутствии желания и возбуждения, наблюдалось значительное усиление вагинальной гиперемии,

сравнимое с контрольной группой женщин, которые не имели сексуальной дисфункции.

Иными словами, отсутствие сексуальных фантазий не обязательно связано с нарушением сексуального ответа женщины. Однако оно часто коррелирует с нарушением сексуального желания. Поэтому появление сексуальных фантазий является позитивным фактором в лечении сексуальной дисфункции у женщин.

Физиология сексуального ответа представлена генитальной гиперемией, набуханием стенок влагалища, усилением вагинальной секреции и оргазмом, которые возникают через нейроваскулярные механизмы. Данных относительно роли АГ в нарушении этого процесса очень мало. Есть единичные свидетельства, говорящие о том, что структурные и функциональные изменения аналогичны подобным изменениям у мужчин. Оксид азота, катехоламины и ангиотензин II играют ведущую роль в изменении состояния тканей влагалища, так же как и у мужчин в возникновении и прекращении эрекции. АГ у женщин, как и у мужчин, сопровождается нарушением образования, высвобождения или действия этих факторов и. таким образом, может влиять на сексуальную физиологию и у женщин. В настоящее время очень нужны фундаментальные исследования в этой области.

Влияние гормональных и вазоактивных субстанций на сексуальный цикл представлено в табл. 1.

Диагностика сексуальной дисфункции проводится так же, как и у мужчин, с помощью стандартизированной анкеты. Самостоятельно заполненная анкета – это практичный, эффективный, объективный и недорогой метод обследования, представляющий огромную ценность для научного исследования в клинической практике. Наиболее часто в современной литературе встречаются исследования, проведенные на основании опросника IFSD – индекс женской сексуальной дисфункции или опросника PISQ – сексуальная функция у больных с пролапсом гениталий/недержанием мочи [72, 73]. Анкета «Индекс женской сексуальной дисфункции» была разработана Р. Розен для оценки сексуальной функции женщин в 2000 году.

Таблица 1. **Изменения сексуального ответа под воздействием гормонов и вазоактивных субстанций [10, 22, 25, 26]**

Половые гормоны, субстанции	Область влияния	Тип влияния – f, ef	Комментарии
Допамин	Желание, возбуждение	Позитивно	Может усиливать желание продолжать сексуальную активность после ее инициации
Эстроген	Возбуждение, желание	Позитивно	Недостаток эстрогена ассоциируется с вагинальной атрофией, уменьшением выделений, снижением набухания, гиперемии и чувствительности
Оксид азота	Набухание и гиперемия клитора	Позитивно	Для адекватного действия оксида азота необходимы соответствующие уровни тестостерона и эстрогена
Норадреналин	Возбуждение	Позитивно	-
Окситоцин	Восприимчивость, оргазм	Позитивно	Связан с повышением перинеального сокращения при оргазме
Прогестерон	Восприимчивость	Позитивно	Может оказывать действие, противоположное эстрогену
Пролактин	Возбуждение	Негативно	-
Серотонин	Возбуждение, желание	Позитивно и негативно	Подавляет норадреналин и допамин, может облегчать сокращение матки во время оргазма, но может и подавлять оргазм
Тестостерон	Желание, начало сексуальной активности	Позитивно	Низкий уровень циркулирующего тестостерона не всегда связан со снижением сексуального желания
Вазоактивный интерстициальный пептид	Набухание ткани клитора	Позитивно	-

Для создания опросника было проведено начальное испытание с участием двух категорий женщин: группа здоровых и группа имеющих проблемы в сфере возбуждения, учитывался возраст, национальные особенности, образование, экономический и семейный статусы. Первоначально опросник состоял из 30 вопросов и давал возможность испытуемым дать исчерпывающий ответ, был сравнительно простым, ясным и понятным. Вопросы разрабатывались, чтобы быть пригодными для работы с гетеросексуальным и гомосексуальным населением. С учетом полученных результатов и критики респонденток в целях внесения ясности в понимание пунктов опросник был отредактирован, и окончательный вариант, состоящий из 19 пунктов, был внедрен в практику нескольких крупных медицинских центров Европы. Надежность и достоверность опросника подтверждены клинически путем обследования пациенток пяти крупных европейских медицинских центров. Опросник PISQ включает в себя 12 пунктов и рассчитан на оценку сексуальной функции у женщин с опущением (пролапсом) гениталий и/или недержанием мочи [3].

Данные о распространенности сексуальной дисфункции у женщин различны. Так, американское популяционное исследование показало, что 43% женщин имеют подобные нарушения против 31% мужчин [54]. В британском наблюдении данный показатель составил соответственно для мужчин и женщин 22 и 40% [63]. Похожие данные были получены в международном исследовании GSSAB [55]. В корейском наблюдении недостаточное сексуальное удовлетворение отмечали 37%, неспособность достигнуть оргазм – 31% опрошенных женщин [63]. В ряде популяционных опросов 30-35% женщин в возрасте от 18 до 70 лет сообщали о недостатке сексуального желания на протяжении последних 1-12 месяцев [37, 54]. В США проведены более 15 больших клинических исследований по эпидемиологии сексуальной дисфункции у женщин, которые показали, что проблемы с сексуальным желанием встречаются у 5-22% женщин, проблемы с сексуальным возбуждением испытывают 4-14% женщин, проблемы с оргазмом имеют 5-16% женщин и 7-19% женщин испытывают боли во время полового акта. В принципе, эти данные вполне коррелируют с данными эпидемиологических исследований, проведенных в Северной Европе: 5-16% – нарушение сексуального желания, 6-8% – нарушение возбуждения, 4-10% – нарушение оргазма и 3-18% – боль во время полового акта [88]. По данным Глобального исследования сексуальных отношений и поведения (GSSAB), которое включало 13 882 женщины в возрасте 40-80 лет, снижение интереса к сексуальной жизни и трудности в достижении оргазма были самыми распространенными жалобами и составили 26-48% и 18-41% соответственно [55]. Исследование C. Shaw показало распространенность женских сексуальных дисфункций 0,6-64% [81]. В Германии распространенность нарушений сексуального интереса составляет 40-50% среди женщин 30-45 лет и до 86% у женщин в возрасте 65 лет [61].

Не удалось найти исследований, которые бы четко разделяли нарушение возбуждения/лубрикации генитального происхождения от психологического. Тем не менее K. Dunn и соавторы обнаружили, что в Великобритании проблемы с сексуальным возбуждением испытывают 17% женщин в возрасте 18-75 лет [31]. Недостаточность лубрикации (увлажнения половых путей), по данным исследований, встречается у 10-15% взрослого женского населения Европы, достигая своего пика – 25-35% – у женщин 50-летнего возраста. По данным исследования, проведенного при помощи опросников в Северной Европе, женщины в возрасте 61 года имеют проблемы с так называемой сухостью влагалища в 43% случаев [88]. По данным регионального исследования, проведенного в Великобритании, 16% 35-59-летних женщин имеют проблемы с достижением оргазма. При этом среди женщин в возрасте 35-39 лет эта цифра составляет 5%, а среди женщин в возрасте 55-59 лет – 35% [70].

Таким образом, прослеживается четкая корреляция возрастания количества женщин с проблемами оргазма по мере увеличения их возраста. В одном из 3-месячных наблюдений было показано увеличение количества не испытывающих оргазм женщин с увеличением среднего возраста (19-68%) [70].

Достаточно часто встречающейся проблемой является диспареуния. Так, исследования показали распространенность диспареунии до 10% среди жительниц Европы. I. Danielsson и соавторы провели исследование, включающее в себя 3024 женщины в возрасте 20-60 лет. Они обнаружили, что симптомы диспареунии наиболее часто встречаются в возрасте 20-29 лет – 13%, а в возрастной группе 50-60 лет – в 7% случаев [24]. Также в Германии, Великобритании и Швеции, по данным проведенных исследований, диспареуния встречается в 14-18% случаев [31, 61, 88].

Вагинизм встречается достаточно редко. По данным эпидемиологических исследований, проведенных в странах Европы, его частота составляет от 5 до 1% случаев, в зависимости от его формы (спорадическая или постоянная) [69]. Эти данные вполне коррелируют с данными другого большого эпидемиологического исследования, проведенного N. Kadri с соавторами, которое показало распространенность вагинизма среди жен-

Таблица 2. **Причины сексуальной дисфункции у женщин**

Причина	Пример	Симптомы нарушения
Гормональная/эндокринная	Гипоталамо-питуитарные нарушения, хирургическая/медицинская кастрация, менопауза, хроническое использование контрацептивов, преждевременное угасание функции яичников	Снижение либидо/желания, вагинальный стресс, недостаточное возбуждение
Мускулогенитальная	Гипер- или гипотония мышц таза	Гипертония: боли, вагинизм Гипотония: вагинальная гипостезия, отсутствие вагинального оргазма, недержание мочи во время полового акта
Нейрогенная	Поражение спинного мозга, нарушения центральной или вегетативной нервной системы (диабет, повреждение двигательного нейрона)	Отсутствие оргазма
Психогенная	Проблемы в отношениях с партнером, заниженная самооценка, беспокойство по поводу внешнего вида (ожирение), расстройства настроения, побочные эффекты препаратов центрального действия	Снижение либидо/желания, уменьшение возбуждения, гипостезия, отсутствие оргазма
Васкулогенная	Снижение притока крови к половым органам в результате атеросклероза, травм, гормонального влияния	Диспареуния, сухость влагалища

щин в Марокко до 6% [43].

Сложности в половой жизни являются весьма распространенными среди женщин, однако эти проблемы могут называться дисфункцией только тогда, когда они вызывают так называемый психологический дистресс у женщины, то есть психологическое и эмоциональное расстройство, приводящее к нарушению нормального физиологического ответа на определенные обстоятельства [54]. Существует всего несколько исследований по оценке степени психологического дистресса и сексуальной дисфункции [69]. Так, в середине 1990-х годов в европейском исследовании, включающем в себя такие страны, как Дания, Франция, Германия, Нидерланды и Великобритания, было выявлено, что 3,4% женщин в возрасте 55-64 лет по сравнению с 0,9% женщин в возрасте 65-75 лет чувствуют, что диспареуния является для них «досадной проблемой» [4].

Причины сексуальной дисфункции у женщин могут быть различными (табл. 2). Среди кардиоваскулярных препаратов чаще негативно влияют препараты центрального действия (клонидин), гиполипидемические препараты, бета-блокаторы, дигоксин, спиронолактон. Кроме того, необходимо учитывать прием антидепрессантов.

Не существует четких данных о распространенности сексуальной дисфункции у гипертензивных женщин. В одном из исследований говорится о том, что женщины с АГ страдают сексуальной дисфункцией в 42,1 % случаев по сравнению с 19,4% при отсутствии АГ [28, 29]. В исследовании TOMHS среди женщин с мягкой АГ лишь у 4,3% наблюдалась сексуальная дисфункция [39]. В другом небольшом исследовании 104 женщины с мягкой АГ (67 принимали терапию) имели сексуальную дисфункцию против 107 в группе контроля без АГ (разница недостоверна) [30]. Такие различия во многом зависят от популяции опрошенных. Чаще сексуальные нарушения встречаются у женщин, обращающихся за помощью к гинекологам. Кроме того, нужно дифференцировать истинные нарушения и трудности в связи со сложившимися обстоятельствами – проблемами в семье, культурными факторами, отсутствием полового партнера. Диагноз АГ в существующих опросах чаще выставлялся на основе только лишь ответов самих женщин, а не при непосредственном измерении АД. Тем не менее существуют данные о том, что при наличии повышенного АД женщины часто отмечают уменьшение влагалищных выделений, более редкое достижение оргазма, более частые боли при половых отношениях по сравнению с нормотензивными женщинами [60].

Относительный недостаток данных о нарушении сексуальной функции при АГ не означает, что гипертензивные женщины свободны от этих проблем. Необходимо провести адекватные ран-

Таблица 3. **Частота развития сердечно-сосудистых событий в зависимости от наличия и динамики эректильной дисфункции (ЭД) в исследовании ADVANCE**

ЭД, исход	ЭД 24 мес.	n	Общая смертность	ССЗ	Коронарные	Цереброваскулярные	Деменция	Сниж.когнит. функций
Нет	Нет	1964	1,0	1,0	1,0	1,0	1,0	1,0
Да	Нет	814	1,05	1,24*	1,13	1,18	1,3	1,34*
Нет	Да	618	1,08	0,98	1,07	1,05	3,7*	1,07
Да	Да	2031	1,29	1,28*	1,45	1,44*	3,1*	1,32

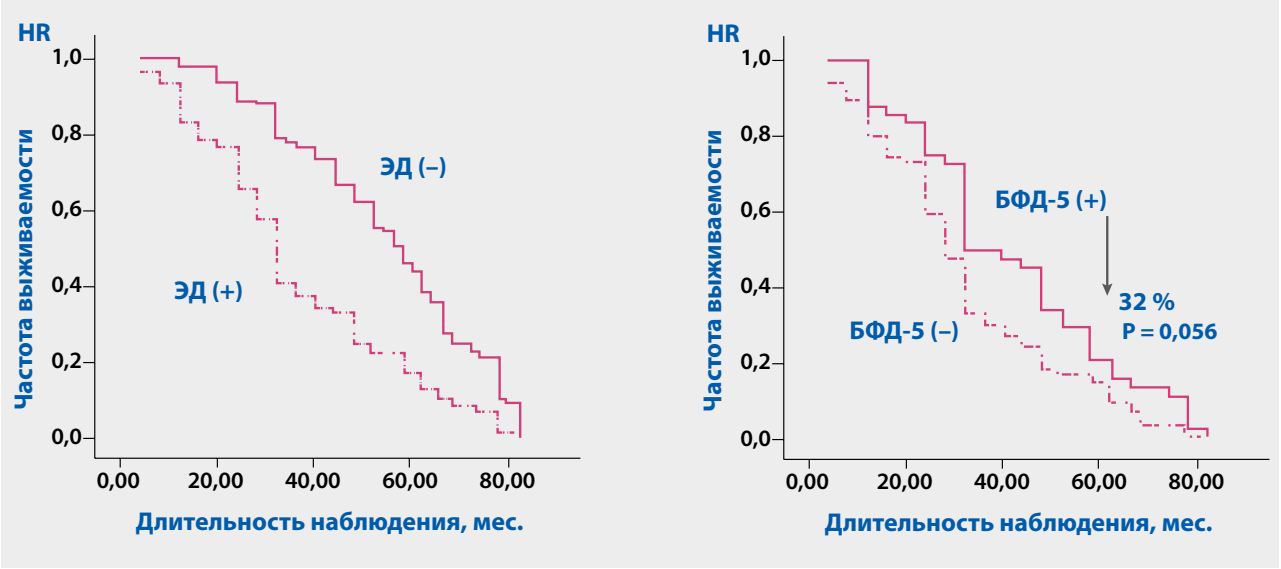


Рисунок 2. *Выживаемость без событий в зависимости от наличия эректильной дисфункции и ее лечения [38]*

домизированные исследования, чтобы ответить на этот вопрос.

Влияние лечения сексуальной дисфункции на прогноз

Часто, когда говорят о сексуальной дисфункции, то подразумевают, что это проблема только качества жизни. Однако некоторые исследования показывают, что ухудшение сексуальной функции на фоне лечения сопровождается ухудшением прогноза и наоборот. Так, в исследовании ADVANCE (табл. 3) у пациентов с сахарным диабетом 2-го типа наибольшая частота сердечно-сосудистых событий и общей смерти наблюдалась при исходной и продолжающейся на фоне лечения эректильной дисфункции (ЭД) [9]. Отсутствие ЭД в начале исследования и появление ее через 24 месяца было сопряжено с увеличением частоты возникновения деменции в 3,7 раза. Наличие ЭД в начале исследования и ее отсутствие в конце наблюдения хоть и сопровождалось увеличением риска возникновения сердечно-сосудистых заболеваний и снижением когнитивной функции по сравнению с пациентами, которые не имели ЭД ни в начале, ни в конце исследования, однако обеспечивало лучший прогноз, чем у мужчин с постоянной ЭД.

В другом наблюдении (рис. 2) у пациентов с сахарным диабетом и подтвержденным ангиографией атеросклерозом коронарных артерий наличие ЭД сопровождалось уменьшением выживания без кардиоваскулярных событий. Назначение блокатора фосфодиэстеразы-5 (для лечения ЭД) на фоне приема статинов приводило к снижению риска возникновения кардиоваскулярных событий на 32% (P = 0,056).

Исследований, в которых бы изучали связь динамики сексуальной дисфункции с прогнозом у женщин, не существует. Остается также неясным, почему улучшается прогноз. Безусловно, можно говорить об улучшении качества жизни и лучшей приверженности к лечению, но, возможно, существуют и другие механизмы.

Методы лечения сексуальной дисфункции

Лечение эректильной дисфункции

Несмотря на успехи в лечении эректильной дифункции, основной проблемой остается то, что большинство мужчин предпочитают оставаться наедине со своей проблемой. По данным исследова-

ния Rosen с соавторами (рис. 3), 58% мужчин говорят о проблеме со своими врачами и только 16% постоянно лечатся [77].

Согласно результатам исследования MMAS, 90% мужчин в возрасте 45 лет и старше даже не пытаются решить проблему и только 10% принимают лечение [62].

Немедикаментозное лечение

Немедикаментозное лечение у ряда лиц имеет большое значение. Оно включает уменьшение массы тела, повышение физической активности, отказ от курения, употребление большого количества овощей и фруктов. Важная роль физической активности для поддержания нормальной эректильной функции была доказана во многих исследованиях. Так, в одном из итальянских исследований 55 мужчин были рандомизированы в группу, которой объяснялись принципы уменьшения веса и увеличения физической активности, и 55 мужчин были включены в контрольную группу, которые получили только общую информацию о модификации образа жизни [34]. Всем мужчинам исходно и через 2 года провели оценку эректильной функции, определили уровень холестерина, триглицеридов, интерлейкинов-6 и -8, С-реактивного протеина, функцию эндотелия. Оказалось, что в основной группе достоверно по сравнению с контрольной уменьшился индекс массы тела, уровень интерлейкина-6 и С-реактивного протеина. Количество же баллов, согласно опроснику IIEF (международный индекс эректильной дисфункции), увеличилось в группе интенсивного вмешательства, что свидетельствовало об улучшении эректильной функции. В контрольной группе количество баллов не изменилось. Изменения эректильной функции коррелировали с изменениями индекса массы тела, уровнем физической активности и С-реактивного протеина. В другом популяционном исследовании, включавшем 1506 мужчин в возрасте 26-70 лет, оказалось, что, с одной стороны, корреляция между индексом массы тела и ЭД существовала только у мужчин, которые не занимаются физической активностью (менее 1 раза в неделю). С другой стороны, физическая активность способствовала улучшению эректильной функции только у мужчин, страдающих ожирением [18]. В исследовании P.M. Janiszewski с соавторами для возникновения ЭД имела значение степень физической активности. Только при ее интенсивности 150 мин/неделю повышалась сексуальная активность вне зависимости от массы тела [42]. Эффект модификации образа жизни был подтвержден и в исследовании K. Esposito с соавторами, когда в группе интенсивных тренировок в сочетании с диетой доля лиц с нормальной эректильной функцией увеличилась с 34 до 56%, в то время как в группе контроля она не изменилась – 36 и 38% соответственно [33]. Влияние интенсивных физических тренировок (не менее 3000 ккал/нед) способствует снижению риска возникновения тяжелой ЭД на 82,9% [51]. При этом препараты для лечения ЭД лучше работают при физической нагрузке не менее 3 часов в неделю [58].

Рисунок 3. *Каскад поисков лечения эректильной дисфункции*

Медикаментозное лечение

Медикаментозное лечение ЭД включает применение препаратов:

- орально: ингибиторы фосфодиэстеразы-5 (ФДЭ-5), апоморфин (сублингвально), препараты растительного происхождения;
- интракавернозно: алпростадил (цАМФ), фентоламин (a1 + a2 блок);
- интрауретрально: алпростадил.

Селективные ингибиторы фосфодиэстеразы-5 представлены силденафилом, тадалафилом и варденафилом. Эти лекарственные средства получили широкое распространение среди мужчин (на сегодняшний день в мире более 30 миллионов мужчин постоянно принимают ингибиторы ФДЭ-5) и были протестированы более чем в 100 проспективных, рандомизированных, контролируемых клинических исследованиях. В результате клинических испытаний селективные блокаторы ФДЭ-5 показали свою общую безопасность и эффективность в лечении ЭД [76].

Согласно рекомендациям Американской ассоциации сердца 2011, блокаторы ФДЭ-5 [56]:

- являются полезными в лечении ЭД у мужчин со стабильными кардиоваскулярными заболеваниями (класс I, уро-

вень доказательности А);
- их эффективность неизвестна у пациентов с аортальным стенозом или гипертрофической кардиомиопатией (класс IIb, уровень доказательности С);
- не должны использоваться пациентами, получающими нитраты (класс III, уровень доказательности В);
- нитраты не должны назначаться пациентам в пределах 24 часов от момента приема силденафила или варденафила и в пределах 48 часов от назначения тадалафила (класс III, уровень доказательности В).

В основе действия блокаторов ФДЭ-5 лежит предупреждение разрушения цГМФ, что приводит к увеличению концентрации оксида азота и вазодилатации и улучшает эректильную функцию. Силденафил и варденафил относительно короткодействующие препараты со временем полувыведения 4 часа, тадалафил – длительно действующий со временем выведения 17,5 часа. Эти препараты могут приводить к системной вазодилатации и снижению систолического и диастолического АД на ≤10/8 мм рт.ст. [17, 44-49]. Гипотензивный эффект может быть более выражен при наличии АГ и ИБС [49].

Несмотря на случайные анекдотические сообщения о влиянии блокаторов ФДЭ-5 на частоту кардиальных событий, большие клинические исследования и мета-анализы не связывают прием блокаторов ФДЭ-5 с увеличением риска инфаркта миокарда [47, 49, 64]. При совместном назначении кардиоваскулярных препаратов не наблюдается увеличения частоты побочных явлений [44, 45, 48]. Существуют лишь предосторожности при совместном назначении альфа-блокаторов (начинать терапию с меньших доз) и препаратов, удлиняющих интервал QT (на фоне приема варденафила возможно удлинение этого интервала).

Нитропрепараты абсолютно противопоказаны при использовании блокаторов ФДЭ-5 из-за возможного непредсказуемого снижения давления [91]. Пациентам с острым коронарным синдромом нельзя назначать нитраты, пока не пройдет 24 часа от момента последнего приема силденафила и варденафила и 48 часов от момента приема тадалафила [46]. Однако можно назначать другие антиангинальные препараты. Если приступ стенокардии возник у пациента во время половых отношений на фоне приема блокатора ФДЭ-5, то ему рекомендовано прекратить сексуальную активность на 5-10 минут, расслабиться и при сохраняющихся болях вызвать скорую помощь. Если у пациента развилась гипотензия на фоне блокаторов ФДЭ-5, то ему рекомендуется положение Тренделенбурга, внутривенное введение жидкости или альфа-стимуляторов. В сочетании с острым коронарным синдромом возможна аортальная контрапульсация согласно соответствующим рекомендациям. Специфического антидота для блокаторов ФДЭ-5 не существует.

Назначение препаратов растительного происхождения для лечения ЭД возможно, однако пациентов следует предупредить о возможных побочных явлениях, так как неизвестны ингредиенты такого растительного препарата. Некоторые подобные препараты могут содержать вещества, похожие на блокаторы ФДЭ-5, или йохимбе, или L-аргинин (предшественник оксида азота), что может приводить к снижению АД на фоне употребления кардиоваскулярных препаратов. Апоморфин, агонист Д1/Д2 допаминовых рецепторов показал свою эффективность при мягкой и умеренной ЭД. При этом он не противопоказан при употреблении нитратов и не увеличивает кардиоваскулярный риск. Интрауретральное введение алпростадила и его интракавернозные инъекции также не увеличивают риск сердечно-сосудистых осложнений, но могут стать причиной местной воспалительной реакции или кровотечения.

Гормональная терапия

Сниженная функция половых желез (гипогонадизм) часто сопровождает такие состояния, как сахарный диабет, метаболический синдром и ряд других хронических заболеваний. Использование тестостерона при этом очень эффективно, а особенно в комбинации с блокаторами ФДЭ-5 [73, 80]. Использование тестостерона в физиологических дозах не влияет негативно на сердечно-сосудистую систему, а в ряде исследований показано его благоприятное воздействие. Так, в недавнем мета-анализе исследований по применению тестостерона у больных с сердечной недостаточностью было показано значительное улучшение качества жизни [90]. В ряде других наблюдений низкий уровень тестостерона и у мужчин, и у женщин с сердечной недостаточностью независимо ассоциировался с худшим прогнозом. Снижение выживаемости у мужчин с ИБС также наблюдалось при низком уровне тестостерона, а добавление тестостерона к лечению приводило к улучшению липидного профиля, что, возможно, было связано с повышением инсулиночувствительности, уменьшением центрального ожирения [5, 59, 89]. Кроме того, считается, что андрогены играют ведущую роль в поддержании структуры и функции сети нервов полового члена, кавернозных тел, белочной оболочки и высвобождении оксида азота. Перед назначением тестостерона необходимо исключить наличие опухоли предстательной железы и контролировать уровень простат-специфического антигена на 3-м и 6-м месяце лечения. ■

Впервые опубликована в газете «Новости медицины и фармации», 16 (426) 2012

Райфа ИВАНОВА: Статус врача ревматолога надо поднимать срочно!

Поднять статус ревматологии, выведя ее «из тени» кардиологии, готовить полноценных врачей-ревматологов, наладить действенную помощь ревматологическим больным, правильно планировать стационарзамещающую и стационарную терапию, поднять поликлиническое звено отечественной ревматологии, придать ревматологическим заболеваниям статус социально значимых, больше проводить профилактических мероприятий и активно заниматься просвещением населения – в таком направлении нам надо действовать, чтобы возродить отечественную ревматологическую службу. Таково мнение известного в Казахстане ученого ревматолога, доктора медицинских наук, профессора кафедры последипломного образования, заслуженного профессора Государственного медицинского университета г. Семей Р.Л. ИВАНОВОЙ.

Райфа Латыфовна Иванова – профессор кафедры последипломного образования Государственного медицинского университета г. Семей, до этого 20 лет заведовала кафедрой госпитальной терапии этого же вуза. С 2007 года – заслуженный профессор университета. За плечами Р. Ивановой – 50 лет врачебной деятельности, 30 последних лет она занимается проблемами ревматологии. Является членом Ассоциации ревматологов России и Ассоциации остеопороза РФ.

– Райфа Латыфовна, казахстанская ревматология в настоящее время переживает свое второе рождение. На ваш взгляд, преобразования, которые происходят в отрасли, идут в правильном направлении?

– Казахстанская ревматология всегда развивалась наравне с другими отраслями медицинской науки, особенно ощутимы были ее успехи в научном плане. Мы работали совместно с российскими учеными-ревматологами, все эти годы наши научные исследования признавались ими, мы защищали в России свои диссертационные работы. То есть, научные исследования у нас всегда были на высоте, что касается организации клинической ревматологической практики, то это направление заметно страдало. Практика в последние годы стала явно отставать от науки. Почему это случилось? В те годы, когда шла перестройка системы отечественного здравоохранения, у руля казахстанской ревматологии не оказалось, к сожалению, активного руководителя. Тогда вообще отменили должности главных ревматологов областей! Руководство системы здравоохранения все силы бросило на онкологические, сердечно-сосудистые заболевания, туберкулез, сахарный диабет и дру-

гие, отнесенные к разряду социально значимых. Хотя ревматологические заболевания не менее актуальны, и во всем мире также считаются социально значимыми. Как причина инвалидности, они занимают у нас четвертое место – сразу после ССЗ, диабета и онкологических заболеваний. Ревматоидным артритом – весьма коварным, приводящим к ранней инвалидности заболеванием, болеют, как правило молодые люди. Так же, как и системной красной волчанкой, которая поражает женщин в расцвете сил – 25-40 лет. Если адекватно не лечить их, в течение 5-10 лет они все погибают. Поэтому с целью уменьшения смертности населения от ревматологических заболеваний, надо, чтобы практические врачи знали, как это делается в соответствии с принципами доказательной медицины, с учетом лучшего мирового опыта, по результатам проводимых научных исследований, быть в курсе того, какие новые, более эффективные препараты появились на фармрынке, и как их правильно применять. Эти препараты достаточно дорогие, однако Министерству придется их закупать, иначе число инвалидов от ревматических заболеваний в стране будет только увеличиваться.

– Раньше считалось, что в традиционной связке «кардиолог–ревматолог» главная фигура – кардиолог, а ревматолог так, на «подхвате»...

– Да, потом и попросту забыли о нашей специальности, как будто ее никогда не существовало! Долгие годы руководство отрасли «отмахивалось» от наших проблем и в итоге ревматологическая служба страны стала постепенно разрушаться. В советское время ревматологические больные получали бесплатные лекарства, диспансерное наблюдение, в стационарах лечение было длительным, и оно приносило результаты. Когда же служба развалилась, эти больные стали никому не нужны. С приходом на должность главного ревматолога Минздрава Галымжана Асылбековича Тогизбаева – грамотного, энергичного специалиста с хорошими организаторскими задатками, в казахстанской практической ревматологии начался процесс возрождения. Я часто бываю на конференциях, форумах, других мероприятиях, организованных Ассоциацией ревматологов России и Общественным объединением ревматологов Казахстана, которым он руководит, и нередко слышу слова ревматологов с мест: «Наконец-то о нас вспомнили!». Ведь даже в эти годы забытья врачи-ревматологи не прекращали работать, лечить своих больных. А теперь их стали собирать, знакомить с мировыми достижениями современной ревматологии, проводить обучающие курсы, научно-практические конференции, семинары. За эти два года я объездила с Галымжаном Асылбековичем почти все регионы Казахстана, и вижу, как у наших ревматологов расправляются плечи. На начало 2012 года у нас в стране было всего 84 ревматолога! Сегодня за казахстанскую ревматологию на местах отвечают уже около трехсот специалистов. Не все они ревматологи по своей основной специальности, потому что за столь короткое время невозможно подготовить такое количество ревматологов. Половина из них – врачи другой специализации, которые прошли переобучение и теперь могут грамотно поставить диагноз и назначить адекватное лечение ревматологическим больным. На мой взгляд, Министерству здравоохранения нужно поддержать нашу отрасль и дать государственный заказ вузам на подготовку ревматологов.

– Как вы относитесь к мнению, что надо вооружить ревматологическими знаниями терапевтов, врачей общей практики, иначе с кадровым голодом в отрасли не справиться?

– Думаю, в настоящее время это единственный способ преодолеть дефицит специалистов в нашей отрасли. Конечно, нам нужно готовить грамотных, вооруженных современными знаниями ревматологов. Это можно делать через резидентуру – после окончания института выпускник должен, как минимум, в течение двух лет пройти настоящую специализацию. Но так наладить массовое обучение будущих ревматологов невозможно. Да нам и не надо так много ревматологов, раздувать штаты никто не позволит. Если в каждой поликлинике будет хотя бы один ревматолог, и другие врачи будут посылать к нему на консультацию больных с признаками ревматологических заболеваний, этого будет достаточно, чтобы вовремя выявить таких больных, и своевременно начать их лечение. А это огромная армия пациентов! На нас надвигается широким фронтом очень актуальная проблема, связанная с увеличением продолжительности жизни населения. Ближе к 50 годам у наших пациентов (у женщин чаще, чем у мужчин) развивается остеоартроз, у них болят суставы, затруднено движение. В том же возрасте появляется остеопороз, который также ведет к крайне негативным последствиям в виде тяжелых патологических изменений со стороны опорно-двигательного аппарата: переломы шейки бедра, конечностей, позвоночника. Число таких больных неуклонно растет. Не надо быть специалистом, чтобы это обнаружить, достаточно внимательно посмотреть вокруг и увидишь, что чуть ли не каждый второй пожилой человек имеет такие проблемы.

–– Да, и ими у нас никто не занимается всерьез! Геронтология, как самостоятельная медицинская специальность, в зачаточном состоянии, и больше расценивается, как хобби, любительское увлечение.

– Такая работа проводится, но, действительно, на одном энтузиазме некоторых врачей, она никем не координируется, не анализируется, не обобщается. Если говорить о нашей клинике, то мы на своей кафедре последние 15 лет занимаемся проблемами остеопороза наравне с системной красной волчанкой, ревматоидным артритом, которые на сегодня являются самыми болевыми точками современной ревматологии.

– Тенденция такова, что если есть в области медицинский вуз, да еще и кафедра ревматологии в нем, то и проблемы ревматологиче–

ских больных в этих регионах решаются более успешно. А как быть тем регионам, где нет ни такого вуза, ни такой кафедры? Например, те же северные, западно-казахстанские области?

– Но мы не отказываемся учить их специалистов! Нужно отправлять их к нам на учебу. Усть-Каменогорск, Павлодар, Петропавловск – во всех этих городах я побывала, и ситуация с обеспеченностью ревматологами там действительно тревожная. Но если бы они регулярно присылали к нам своих терапевтов – небольшими потоками, пусть по 10 человек, мы бы их на своих месячных, двухмесячных циклах уже давно обучили. Вернувшись в свои поликлиники и больницы, они бы передали полученные знания своим коллегам. Полностью перепрофилировать их в ревматологи за столь короткое время, конечно же, невозможно, наша специальность достаточно сложная, но самые необходимые знания и навыки они бы имели.

– То есть, управлениям здравоохранения на местах надо не ждать, когда возьмется за решение их кадровых проблем Министерство здравоохранения, а самим проявлять инициативу?

– Конечно! Что самое интересное, когда у нас идет распределение выпускников, главные врачи приезжают, подходят ко мне, зная, что последние четверть века я занимаюсь этими вопросами: «Дайте нам ревматологов! Нам так нужны ревматологи!» А вы сделали в свое время заказ на их подготовку?! Нет. Где же мы их вам возьмем? Готовых ревматологов после института никто не может получить, это особая специальность медицины.

– Райфа Латыфовна, какие из ревматологических патологий вас, как специалиста с большим опытом работы, больше всего беспокоят?

– Если говорить о болезнях молодых, то это системная красная волчанка (СКВ) и ревматоидный артрит (РА). Это наиболее распространенные и наиболее инвалидизирующие заболевания, а СКВ – еще и повышающая смертность среди молодых женщин детородного возраста. Для людей более старшего возраста характерны остеоартроз и остеопороз. Вот эти четыре нозологии и есть самые болевые точки нашей ревматологии. Это было подтверждено и в ходе исследований, которые мы проводили по волчанке, остеопорозу и ревматоидному артриту. Более того, по СКВ мы провели генетические исследования, и показали, что существует генетическая предрасположенность к особым формам СКВ и РА, то есть заранее можно предсказать тяжесть этого заболевания и выбрать лечебную тактику.

– Результаты проведенных вами исследований, в том числе тех, в которых вы участвовали вместе с зарубежными исследователями, каким-то образом учитывались отечественной системой здравоохранения – при принятии государственных, отраслевых программ?

– К сожалению, нет. Когда наша кафедра участвовала в международных рандомизированных исследованиях по СКВ, мы отправили полученные данные в Лондон, и теперь, впервые в истории отечественной ревматологической науки, они будут опубликованы в научных международных журналах, таких как «Lupus» и «Reumatology». До этого наши статьи, хотя мы участвовали в совместных исследованиях с Россией, Украиной, в международные журналы не попадали. По остеопорозу наши данные обнародованы в виде диссертационных публикаций, в сборниках материалов международных конференций, проводимых в России и в журналах Казахстана. Но это, надо признать, не столь широкая аудитория.

Проблема усугубляется тем, что истинной статистики по ревматологическим заболеваниям у нас нет. К примеру, первые достоверные данные по системной красной волчанке мы получили во время проведения международного исследования с европейскими врачами. В современной ревматологии насчитывается более 140 нозологий. По всем им статистика, возможно, и не нужна, а вот по ревматоидному артриту крайне необходима. И срочно надо создавать Регистр больных ревматоидным артритом, как это сделала Россия. По остеоартрозу такой регистр мы сделать не сможем, так как слишком много больных – практически каждый второй человек после 60 лет. По остеопорозу нам всем надо крепко подумать. Когда мы проводили исследование в разных возрастных группах, то даже у подростков его обнаруживали! Сейчас идет речь об остеопорозе у детей на фоне дисплазии соединительной ткани. Мы сотрудничаем с Казахской Академией питания и выясняем, как связано развитие остеопороза с питанием наших детей. Современные дети не употребляют молочные продукты, предпочитая кока-колу и другие шипучие напитки, которые вымывают из организма кальций и другие микроэлементы. Кроме того, возьмите проблему плоскостопия, которое выявляется, как правило, только в призывной комиссии военкомата. Наша сотрудница провела исследование и выяснила, что плоскостопие и искривления позвоночника – это предикторы ревматических заболеваний. Она работала среди призывников и обнаружила, что почти у всех ребят, имеющих плоскостопие и сколиоз позвоночника, выявлялся пролапс митрального клапана, что является причиной негодности к воинской службе. Вот видите, насколько это серьезная проблема.

– Практика показывает, что ситуация с распространенностью самых серьезных заболеваний начинает выправляться, как только по ним принимается государственная программа. Так был поставлен барьер распространению туберкулеза, кардинально изменилась ситуация со смертностью и распространенностью сердечно-сосудистых патологий, материнской и детской смертностью. Как вы считаете, положение дел в нашей стране с ревматологической заболеваемостью требует более решительных мер со стороны государства?

– Наша задача сейчас – на основании полученных в ходе исследований серьезных результатов о распростра-

ненности самых проблемных ревматологических заболеваний войти в Государственную программу развития здравоохранения «Саламатты Қазақстан». И больше внимания при этом обращать на социально значимые нозологии, это ревматоидный артрит, который приводит к ранней инвалидности. Такие люди могут, если их адекватно лечить, жить полноценной жизнью, но они вынуждены десятки лет сидеть на государственных пособиях. К счастью, сейчас для них вернули бесплатные лекарства, ведь лечение РА длительное и достаточно дорогостоящее. Остеопороз тоже надо лечить, ведь Главой государства поставлена перед отечественным здравоохранением задача – повышать качество жизни людей. Сейчас люди стали жить дольше, продолжительность жизни в Казахстане неуклонно повышается, и это тоже надо учитывать в государственных и отраслевых программах по здравоохранению. Однако очень часто наши доктора не ориентированы на то, чтобы работать с пожилыми людьми. Над остеопорозом надо работать не тогда, когда он уже дал о себе знать сломанными конечностями и другими проблемами, а гораздо раньше. Я часто напоминаю своим слушателям на лекциях: «Остеопороз – это проблема педиатрии, с детства нужно начинать заниматься его профилактикой».

– Райфа Латыфовна, как вы считаете, при всем том новом, что появилось в казахстанской ревматологии в последние годы, что из прежнего советского времени нам надо сохранить?

– Я считаю, что нужно вновь возродить хорошо отлаженную в советский период ревматологическую службу в поликлиниках. Если на уровне первичного звена будет налажена качественная ревматологическая помощь, наши стационары разгрузятся. У нас сейчас очень много запущенных больных, это настоящая эпидемия! Я работаю в здравоохранении с 1960 года, и не помню такого. В районах ликвидировали должности ревматологов, и восстановить их теперь очень непросто. Наши больные лечатся серьезными препаратами – НПВП, гормоны, и чтобы не было побочных эффектов, нужен ежемесячный контроль. Ездить из района в область для человека с больными суставами очень сложно, да и накладно, а на месте посоветоваться не с кем! Минздрав принял приказ – обучить ревматологии по одному терапевту в каждом районе. Но далеко не каждый врач согласится на это, скажет, зачем мне дополнительная нагрузка? Значит, надо продумать экономические рычаги, заинтересовать их. То есть, тут множество нюансов, которые надо наладить, чтобы этот механизм заработал.

Нужно также возрождать диспансеризацию больных – эта хорошая советская традиция, к сожалению, у нас также полностью разрушена. Для ревматологических больных диспансерное наблюдение очень важно. Сейчас идет разговор о том, что нужно увеличить стационарзамещающую терапию. Действительно, очень многих наших больных можно лечить в дневных стационарах, принял процедуры – иди домой. Но не всех! Больных системной красной волчанкой с тяжелой почечной недостаточностью, поражениями других органов, с ревматоидным артритом в стадии обострения обязательно надо помещать в стационар. Поэтому стационары нам нужны, и ревматологические койки в них должны быть обязательно. Но самое главное, что нам мешает, и почему главные врачи не очень охотно идут на сохранение числа стационарных коек для ревматологических больных? В утвержденных Министерством стандартах заложены слишком низкие клинико-затратные нормы для ревматологических заболеваний. Сколько я усилий в свое время приложила, чтобы в Павлодаре открыли ревматологическое отделение при 1-й городской больнице! Но как только началась оптимизация здравоохранения, в первую очередь сократили их – нерентабельно, говорят, мало денег дают больнице эти больные! Как только будут утверждены новые Протоколы лечения ревматологических заболеваний, и увеличится клинико-затратная стоимость такого лечения, эти стационары станут работать более эффективно. Мы на это очень надеемся.

Это же касается и медикаментозного лечения ревматологической патологии. В настоящее время по нашим протоколам это, в основном, нестероидные противовоспалительные препараты и гормоны, и те и другие применять надо регулярно, но они дают серьезные побочные реакции. Сегодня мы большие надежды связываем с появлением генно-инженерных биологических препаратов, они очень эффективные, но весьма дорогие, не каждый больной сможет их купить, а государство на них денег не выделяет. Пока оно не возьмет на себя эту статью расходов, серьезного сдвига в лечении того же остеоартроза, ревматоидного артрита, системной красной волчанки не будет.

Наша задача также – просвещать население, которое, к сожалению, абсолютно не информировано о ревматологических заболеваниях, поэтому и обращаются к врачам больные на поздних стадиях. Раньше существовал так называемый санпросвет – каждый врач в месяц должен был уделять этому 50 часов. Сейчас ему можно вменить в обязанность проводить такую же просветительскую работу, но уже с учетом современных рыночных реалий. А мы, ученые, могли бы вооружить участковых врачей всей той информацией, которую накопили за годы исследований.

Остановлюсь еще на одном препятствии для успешного развития ревматологической отрасли. Мы на своей кафедре готовим резидентов-ревматологов для первичного звена. Они начинают самостоятельную практику, консультируют сложнейших больных, работают с генно-инженерными препаратами, сильнодействующими цитостатиками, которые имеют мощное воздействие на организм. Гематологам, которые с такими пациентами работают, идет доплата за психоэмоциональную нагрузку, а ревматологам никакой доплаты нет! Их зарплата ниже, чем у врача общей практики, которому не надо было после вуза учиться еще два года в резидентуре. То есть, надо восстанавливать в правах не только ревматологическую службу, но и статус врача-ревматолога. И делать это надо срочно! ■

Подготовила
Нагима ТЛЕНЧИЕВА

Галымжан ТОГИЗБАЕВ: Наша программа действий – ключевые приоритеты Послания Президента

«Здоровье нации – основа нашего успешного будущего» – так сказано в Послании Президента Н. Назарбаева народу Казахстана «Стратегия «Казахстан-2050»: новый политический курс состоявшегося государства».
– По ключевым приоритетам этого документа мы и строим нашу сегодняшнюю работу по развитию ревматологической службы страны, – говорит главный ревматолог Казахстана, генеральный директор Института болезней суставов, заведующий кафедрой ревматологии АГИУВ, председатель Общественного объединения ревматологов Казахстана, доктор медицинских наук Г.А. Тогизбаев.

С Галымжаном Асылбековичем Тогизбаевым читатели нашего журнала уже знакомы. Большой энтузиаст возрождения отечественной ревматологии, известный в республике ученый, талантливый организатор здравоохранения, он не упускает случая напомнить властям и согражданам о значимости и актуальности ревматологической науки и практики. Попав под лемеха перестройки и последовавшей за нею череды реформ в здравоохранении, эта отрасль в последние годы переживала не лучшие времена. И только сейчас, благодаря тому, что у ее руля оказались такие инициативные люди, она становится на ноги.

– Что нового произошло в отечественной ревматологии за последнее время? – С этого вопроса началась наша сегодняшняя беседа с главным ревматологом республики.

– Первое, с чего мы начали, это постарались обратить внимание всего общества на ревматологию, – рассказывает Галымжан Асылбекович, – теперь она уже не рассматривается как «бесплатное приложение» к кардиологии, а воспринимается как самостоятельная медицинская отрасль. Нам удалось убедить медицинскую общественность, что это довольно сложная специальность, которой надо целенаправленно и основательно учить студентов медицинских вузов, что основы знаний о ревматологии нужно давать и врачам других специальностей, и что надо поднимать престиж ревматологической службы. Акцентировали внимание на том, что ревматология – это специальность, находящаяся на стыке многих дисциплин, таких как кардиология, неврология, дерматология, офтальмология, гематология, пульмонология и др., и здесь не обойтись без междисциплинарного подхода. На такой подход нас ориентирует и Государственная программа развития здравоохранения РК «Саламатты Қазақстан».

Началу преобразований способствовало создание правового поля для деятельности нашей службы, ведь долгие годы казахстанская ревматология существовала в нормативно-правовом вакууме, ее деятельность не регламентировалась никакими отраслевыми документами. Вышел Приказ Министра здравоохранения РК от 14 марта 2011 года №132 «Об утверждении Положения об организациях, оказывающих ревматологическую помощь населению Республики Казахстан», где детально расписана деятельность кабинетов ревматолога при поликлиниках, ревматологических отделений при стационарах, где теперь должны появиться процедурные кабинеты для внутрисуставных манипуляций и кабинеты генно-инженерной терапии биологическими препаратами.

На стадии согласования находится в настоящее время проект приказа Министра здравоохранения РК «Порядок оказания медицинской помощи больным ревматоидным артритом», где указана последовательность всех мероприятий по диагностике и лечению больных РА, с перечнем

кабинетов по генно-инженерной терапии биологическими препаратами во всех регионах. Аналогичные приказы будут разрабатываться по всем основным ревматическим болезням (анкилозирующий спондилит (болезнь Бехтерева), системная красная волчанка и т.д.) Таким образом, будет создана стройная и понятная всем система оказания помощи ревматическим больным, что станет основой основ для дальнейшего продвижения вперед.

Сейчас мы разрабатываем Протоколы диагностики и лечения всех ревматических болезней, проводим расчеты по их социальной и экономической эффективности для определения реальных затрат. Затем возьмемся за разработку Протоколов реабилитации ревматических больных. Все эти преобразования проводятся в соответствии с международными стандартами.

– Как же вам удавалось сориентироваться, отделить главное от второстепенного, выбрать самые наболевшие проблемы ревматологии, ведь сделать нужно было так много и в короткие сроки?

– Точками отсчета, своеобразными вехами на этом пути стало для нас ежегодное Послание Президента Республики Казахстан Н.А. Назарбаева «Стратегия «Казахстан-2050» – новый политический курс состоявшегося государства». Разрабатывая по поручению председателя Экспертного совета по вопросам развития здравоохранения МЗ РК, вице-министра Эрика Абеновича Байжунусова Дорожную карту совершенствования ревматологической службы Республики Казахстан, мы взяли за основу ключевые приоритеты Послания Президента страны. **«Здоровье нации – основа нашего успешного будущего»** – сказано в этом основополагающем для всей страны документе, и кому как ни нам, врачам, это яснее всего?!

Когда я знакомился с Посланием Президента народу Казахстана, меня не покидало ощущение, что каждый обозначенный в нем приоритет в области здравоохранения был словно специально написан для нас, ревматологов!

Возьмем для примера две позиции, стоящие в числе первых ключевых приоритетов отечественного здравоохранения – ***«Обеспечить предоставление качественных и доступных медицинских услуг» и «Обеспечить диагностирование и лечение максимально широкого спектра болезней».***

Для ревматологической службы это актуальнейшие проблемы. Не секрет, что больного с ревматическими заболеваниями в наших поликлиниках попросту футболят из кабинета в кабинет – от участкового к хирургу, оттуда к травматологу, невропатологу и так далее, по замкнутому кругу.

Мы провели расширенное совещание ревматологов республики, где обсудили задачи, поставленные перед отраслью в ежегодном Послании Президента. Самые первостепенные по важности задачи для нас – это усовершенствование системы оказания ревматологической помощи населению страны, повышение качества оказываемых ревматологических услуг. В современной ревматологии насчитывается более 140 нозологий, есть среди них редко встречающиеся заболевания, но есть и очень распространенные. Возьмем тот же остеопороз – у нас в Казахстане он практически не выявляется, хотя мировая статистика говорит о том, что этими проблемами страдает более десяти процентов населения (данные ВОЗ 2009 года). То же самое происходит с остеоартрозом (7–7,3 процента от общей популяции), хотя диагностика его не такая уж сложная. У нас он также плохо выявляется и лечится. В итоге больные попадают к ревматологу с запущенной стадией болезни. В обществе нет ревматологической настороженности, и это касается не только населения, но и самих медицинских работников.

Для выполнения этой просветительской миссии будут направлены все наши мероприятия пропагандистского характера – лекции, публикации в СМИ, передачи на телевидении, встречи врачей с населением, обучающие семинары для врачей. В прошлом году я, как главный ревматолог республики, побывал в 15 регионах Казахстана. Мы встречались с руководством областных управлений здравоохранения, проводили круглые столы, совещания по развитию ревматологической службы области. И на каждой такой встрече одним из основных вопросов было обучение ревматологов. Сейчас каждая медицинская организация имеет право направлять на учебу специалистов, они располагают необходимым для этого бюджетом и сами решают, врачи какой специализации и в каком количестве им нужны.

Возможностей для такого обучения много. Но в этом вопросе мы придерживаемся принципа регионального подхода. Каждый медицинский вуз может и должен готовить специалистов нашего профиля для своего региона. К примеру, Государственный медицинский университет Семей – для восточного региона страны, там есть для этого все условия, есть прекрасная школа профессора Райфы Латыфовны Ивановой. Для центрального и северного регионов ревматологов может готовить Медицинский университет Астана, где работают известные ученые, профессора Айсулу Жасановна Каркабаева и Сауле Тлеубаевна Абишева. Для Юга и Запада центрами подготовки и переподготовки ревматологов могут стать АГИУВ и КазНМУ им. С.Д. Асфендиярова, где работают ведущие ревматологи республики, профессор Аскар Шакенович Сейсембаев и Бахытшолпан Габдулхакимовна Исаева. Тем самым в этом процессе будут задействованы все регионы. Медицинские вузы смогут брать на вооружение самые проверенные передовые технологии обучения ревматологии, обмениваться лекторами, приглашать к себе лучших специалистов отечественной ревматологии. В результате будет построена единая система обучения, с одинаковым уровнем подготовки врачей ревматологов. Только так может быть решена проблема кадрового голода в казахстанской ревматологии.

Что касается научных приоритетов, то, согласно Посланию Президента, здесь пересекаются научно-исследовательская и практическая стороны нашей деятельности. Документ призывает нас **«Уделить первостепенное значение практической научно-исследовательской деятельности составляющей работы медицинских вузов».**

Чтобы усилить научную составляющую нашей дея-

тельности, планируем проведение международных исследований с немецкими учеными. У нас есть договор с клиникой Шарите Медицинского университета Гумбольда Берлина. Тема исследования «Новое в иммунологической диагностике для совершенствования лечения системной красной волчанки». В планах исследование разрыва двуспирального ДНК и определение характера апоптоза у больных СКВ. Клинической базой для проведения этих исследований с немецкой стороны станет Клиника ревматологии этого медицинского университета, с казахстанской – Институт болезней суставов в Алматы и кафедра ревматологии, которая открылась в прошлом году в АГИУВ.

Следующий международный проект в ревматологии – совместные исследования с Каролинским институтом Швеции «Разработка методов ранней диагностики и профилактики ревматоидного артрита у населения Республики Казахстан на основе специфических молекулярно-генетических факторов и факторов окружающей среды». Это тоже очень серьезный посыл для казахстанской ревматологической науки.

– Какова сегодня в Казахстане ситуация с диагностикой ревматических больных?

– Здесь нам также еще многое предстоит сделать. В апреле этого года в Алматы будет проходить международная конференция, на которой состоятся мастер-классы по инновациям в диагностике и лечении ревматических болезней. Организаторами мероприятия являются Министерство здравоохранения РК, АГИУВ, Институт болезней суставов и Общественное объединение ревматологов Казахстана. На конференцию приглашены шесть ведущих ученых Германии, это ревматологи, специалисты по молекулярной диагностике и клинической иммунологии, а также ведущий специалист немецкого Регистра больных, получающих генно-инженерную биологическую терапию. Помимо научных докладов, они проведут специальные мастер-классы на больных. Акцент на диагностику мы сделали потому, что выявляемость ревматических больных у нас в республике находится на недостаточном уровне.

На конференцию мы приглашаем не только ревматологов Казахстана, но и Киргизии, Узбекистана, Таджикистана, России, Украины, Белоруссии, Грузии, то есть всех представителей Лиги евразийских ревматологов, которая была создана в Алматы на первом Евразийском конгрессе ревматологов год назад. Подобного уровня мероприятия, с участием звезд европейской медицинской науки и практики, на территории Евразии проводятся впервые, поэтому интерес к конференции большой. В будущем мы планируем направить наших молодых ревматологов в Германию, чтобы они уже на месте познакомились с опытом немецких коллег.

– В ключевых приоритетах Послания Президента сделан большой упор на профилактическую работу, предупреждение заболеваний. Что предпринято, чтобы ликвидировать имеющиеся здесь пробелы?

– Выполнению поручения Главы государства «**Профилактическая медицина должна стать основным инструментом в предупреждении заболеваний**» напрямую посвящен разработанный нами социальный проект «Пропаганда ранней диагностики ревматических болезней среди населения и развития ревматологии в Республике Казахстан».

Президент обращает внимание на ***«Необходимость сделать большой упор на информационно-разъяснительной работе с населением страны»,*** и мы будем совершенствовать методы этой работы и дальше.

Здесь сфера нашей деятельности значительно расширяется, потому что современными знаниями о ревматических заболеваниях надо вооружить и население, и врачей других специализаций, которые в свою очередь будут нести эти знания в широкие массы в своих регионах, такое поручение от руководства отрасли они уже получили и начали претворять в жизнь. Планируем в рамках реализации социального проекта проведение круглых столов в крупных городах Казахстана (Астана, Алматы, Актобе, Шымкент), пресс-конференций о ревматологии, о профилактике ревматических заболеваний, ранней диагностике. К этой работе будут привлекаться известные государственные и политические деятели, общественные организации, средства массовой информации и сами пациенты, волонтеры. Намереваемся использовать для этого и научный потенциал наших гостей – зарубежных специалистов в области современной ревматологии.

Подобные мероприятия должны стать важной составляющей профилактического направления в ревматологии, основой для объединения усилий врачей, пациентов по снижению заболеваемости, инвалидности, повышения качества жизни.

– Галымжан Асылбекович, на первом Евразийском конгрессе ревматологов, который прошел в минувшем году в Алматы, была создана Лига евразийских ревматологов, куда вошло десять стран. Как помогает это объединение профессионалов развитию казахстанской ревматологии?

– В том, как важна для казахстанских ревматологов возможность профессионального общения, обмена знаниями и практическими навыками со своими коллегами из стран Содружества, мы все убедились на первом Евразийском конгрессе в Алматы. Встреча показала, насколько мы нужны, полезны и интересны друг другу. Второй Евразийский конгресс ревматологов будет проходить в следующем году в Москве, и мы с большим нетерпением ждем этого события. На втором конгрессе каждая страна, вошедшая в Лигу евразийских ревматологов, будет представлять результаты своих новых исследований, делиться собственными ноу-хау в диагностике и лечении ревматологических болезней. Не хочется оказаться позади эшелона, поэтому мы должны стремиться представить все наши достижения. Тут есть и состязательный момент, и возможность обменяться опытом, узнать новости отрасли. Уверен, что Лига евразийских ревматологов – это большой стимул развития ревматологии в каждой из наших стран. ■

Беседовала Нагима ТЛЕНЧИЕВА

ОСТЕОАРТРОЗ (клинические рекомендации)

Рекомендации международного общества исследования остеоартроза OARSI по менеджменту остеоартроза бедра и колена, руководство, основанное на доказательствах и оценке экспертов

Под редакцией Г.А. Тогизбаева

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.

Фармакологические методы лечения

13. Ацетаминофен (парацетамол) (до 4 г/в день) может быть эффективным начальным оральным анальгетиком для лечения от легкой до умеренной боли у пациентов с остеоартрозом колена или бедра. При отсутствии адекватного ответа, или в присутствии серьезной боли и/или воспаления, альтернативная фармакологическая терапия должна быть основана на связи эффективности и безопасности, также учитывая сопутствующие лекарства и заболевания.

Сила рекомендаций: 92 % (95%-ый ДИ 88-99)

Ацетаминофен (парацетамол) является основной рекомендацией для использования в качестве анальгетика в 16/16 существующих руководств для управления остеоартрозом бедра или колена [226]. Использующиеся Европейские (EULAR) рекомендации по управлению ОА бедра [259] и колена [260] предполагают, что по принципам безопасности и эффективности парацетамол в дозе до 4 г/в день, как оральный анальгетик для легкой/умеренной боли, может использоваться в качестве предпочтительного долгосрочного орального анальгетика. Однако, в последние годы и эффективность [261] и безопасность [262, 263] при долгосрочном использовании ацетаминофена в этой дозе были подвергнуты сомнению. Доказательства эффективности, доступной комитету по разработке руководств лечения OARSI были получены в итоге в Кокрейновском систематическом обзоре [264] в значительной степени основанном на единственном РКИ, изданным до июля 2002 г. и мета-анализе 10 РКИ [265], опубликованного в 2004 г. с данными по 1712 пациентов с ОА (LoE Ia). Эффективность была подтверждена, но размер эффекта был маленьким (ES ¼ 0.21, 95%-ый ДИ 0.02, 0.4). Позже обновленный Кокрейновский систематический обзор [132], изданный в 2006 г., включавший данные по 5986 пациентам в 15 РКИ (7 против плацебо и 10 против НПВП), показал, что ацетаминофен превосходил плацебо в 5/7 испытаний, однако объединенный анализ данных по полной боли, использующий сочетанные методы, показал статистически существенное, но очень незначительное сокращение боли (ES ¼ 0.13, 95%-ый ДИ 0.04, 0.22), которое имеет сомнительное клиническое значение. ЧБНЛ для облегчения боли, колеблется от 2 (1,2) в более раннем систематическом обзоре (264), и от 4 до 16 в более позднем мета-анализе [132]. Не было никакой значительной разницы в токсичности между ацетамифеном и плацебо в этих краткосрочных испытаниях (ОР – относительный риск ¼ 1.02, 95%-ый ДИ 0.89,1.87) [132]. Доказательства возможной желудочно-кишечной (GI) и почечной токсичности при долгосрочном лечении ацетамифеном 4 г/в день, рассмотренные в первой части этого отчета, остаются сомнительными. Снижение риска для учащения возникновения желудочно-кишечного кровотечения или перфорации колебалось от ОР 1.2 (95%-ый CI 0.8, 1.7) в мета-анализе из трех исследований случай-контроль с персональными данными пациентов [266] до ОР 3.6 (95%-ый ДИ 2.60-5.10) в исследованиях случай-контроль из научной базы данных общей практики Великобритании [262]; и относительный риск почечной недостаточности колеблется от ОР 0.83 (95%-ый ДИ 0.50-1.39) в одном когортном исследовании [267] до ОР 2.5 (95%-ый ДИ 1.7-2.6) в сравнении с исследованием случай-контроль [268].

14. У пациентов с симптоматическим бедренным или коленным ОА, нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП) должны использоваться в самой низкой эффективной дозе, но если возможно избежать их долгосрочного использования. У пациентов с увеличенным риском желудочно-кишечного осложнения можно применить любой селективный ингибитор ЦОГ-2 или неселективный НПВП с назначением ингибиторов протонной помпы (ИПП) или мизопростола для защиты желудка, но НПВП, включая неселективные и ЦОГ-2

селективные ингибиторы, должны использоваться с осторожностью у пациентов с сердечно-сосудистыми факторами риска.

Сила рекомендаций: 93% (95%-ый ДИ 88-99)

Использование орального НПВП с мизопростолом или ИПП для защиты ЖКТ рекомендуется в 8/8 существующих руководств по управлению ОА бедра или колена [226] и использование селективных ингибиторов ЦОГ-2 рекомендуется во всех 11 руководствах, где этот метод терапии был обсужден [226]. Телефонный обзор 1149 пациентов с ОА в Великобритании в 2003 г. показал, что только 15% использовали парацетамол, в то время как 32% использовали неселективный НПВП и 18% ЦОГ-2 селективные ингибиторы для обезболивания [269]. Существуют доказательства, что НПВП могут быть эффективны для облегчения боли у пациентов с ОА колена и бедра (LoE Ia). МА 2004 года 23 краткосрочных, плацебо контролируемых РКИ по использованию НПВП, включая ЦОГ-2 селективных ингибиторов больше чем у 10000 пациентов с ОА колена, показал, что размер эффекта для сокращения боли был 0.32 (95%-ый ДИ 0.24-0.39) [270]. Однако в 10 испытаниях, которые не исключали нереспондентов, где результаты были более гомогенными ES для сокращения боли был меньшим (ES ¼ 0.23, 95%-ый ДИ 0.15, 0.31). Доказательства, что НПВП лучше по сравнению с ацетамифеном для облегчения боли у пациентов с ОА нижней конечности получены из другого МА РКИ 2004 года (ES ¼ 0.20, 95%-ый CI 0.10, 0.30) (265). Клинический эффект был выше (ОР ¼ 1.24, 95%-ый ДИ 1.08, 1.41) и число пациентов, предпочитающих НПВП ацетамифену, было значительно больше (ОР ¼ 2.46, 95%-ый ДИ 1.51, 4.12) [265]. Размер эффекта для облегчения боли в краткосрочных испытаниях, однако, меньше чем 0.4, который был предложен в качестве минимума, как клинически важный [271].

Существует множество доказательств, что НПВП связаны с более отрицательными воздействиями, чем ацетамифен в краткосрочных испытаниях. МА 2004 года показал [265], что НПВП были связанны с желудочно-кишечными явлениями, и причиняют неудобство более часто, чем ацетамифен (ОР ¼ 1.35, 95%-ый ДИ 1.05, 1.75), что было подтверждено в обновленном Кокрейновском систематическом обзоре краткосрочных РКИ [132] (ОР ¼ 1.47, 95%-ый ДИ 1.08, 2.00). Что еще более важно, НПВП могут вызывать серьезные желудочно-кишечные осложнения, как язвенная болезнь, перфорации и кровотечения и этот риск увеличивается с возрастом, параллельным использованием других лекарств, и вероятно с продолжительностью терапии [272]. МА серьезных желудочно-кишечных осложнений после применения НПВП показал, что ОШ (отношение шансов) – 5.36 (95%-ый ДИ 1.79-16.1) в 16 исследованиях НПВП против плацебо, с 4431 пациентом и объединенное ОШ для пептических язв, перфораций и кровотечений = 3.0 (95%-ый ДИ 2,5, 3.7) в 23 исследованиях случай-контроль у 25732 пациентов [273]. Объединенный относительный риск для пептических язв, перфораций и кровотечений девяти когортных исследований > 750 000 человек, использовавших препарат в течение года, был 2.7 (95%-ый ДИ 2.1, 3.5) [273]. Рекомендация, что у пациентов с увеличенным риском ЖК осложнений, селективный ингибитор ЦОГ-2 или неселективный НПВП должен назначаться совместно с ингибитором протонных помп или мизопростолом для гастропротекции, поддержана доказательствами из систематического обзора 112 РКИ, которые включали почти 75 000 пациентов [274] (LoE Ia). Нет доказательств гастропротекции антагонистами рецепторов H2 и лечения мизопростолом, связанного с увеличенным риском диареи [275] (относительный риск ¼ 1.81, 95%-ый CI 1.52, 2.61), однако защитное действие на ЖКТ применения селективных ингибиторов ЦОГ-2 в значительной степени теряется при одновременном назначении низких доз аспирина в целях сердечно-сосудистой профилактики [175].

Что является доказательствами того, что НПВП, включая неселективные и селективные ингибиторы ЦОГ-2, должны использоваться с осторожностью у пациентов с сердечно-сосудистым риском? После отзыва селективного ингибитора ЦОГ-2 рофекоксиба в 2004 г. из-за увеличении тромботических явлений, включая инфаркт миокарда и инсульт в химиопрофилактическом исследовании колоректальной аденомы [276], было проведено множество РКИ и систематических обзоров по сердечно-сосудистой безопасности других ингибиторов ЦОГ-2 и неселективных НПВП [277, 278, 279, 280]. В то время как увеличенный риск неблагоприятных сердечно-сосудистых явлений с рофекоксибом был подтвержден, подобная сердечно-сосудистая токсичность не выявлена у целекоксиба или вальдекоксиба и общий СС риск, связанный селективными ингибиторами ЦОГ-2, не был значительно больше, чем связанный с обычным неселективным НПВП (ОР ¼ 1.19, 95% CI 0.80, 1.75) [274]. Это было подтверждено в обновленном 2006 систематическом обзоре и МА атеротромботических осложнений селективных ингибиторов ЦОГ-2 и неселективных НПВП [281].

Уровень серьезных сосудистых событий составил 1% в год у пациентов, принимавших селективные ингибиторы ЦОГ-2 по сравнению с 0.9% в год, у пациентов на традиционном НПВП (ОР ¼ 1.16, 95%-ый ДИ 0.97, 1.38) [281]. Однако наблюдалась некоторая разнородность в риске среди традиционных НПВП с умеренным увеличением риска сердечно-сосудистых событий с ибупрофеном (ОР ¼ 1.51, 95%-ый ДИ 0.96,

2.37) и диклофенаком (ОР ¼ 1.63, 95%-ый ДИ 1.12, 2.37), но не с напроксеном (ОР ¼ 0.92, 95%-ый ДИ 0.67,1.26) [281]. В современных рекомендациях от Европейского Агентства по Оценке Лекарственных продуктов (EMEA) [282] – селективные ингибиторы ЦОГ-2 противопоказаны пациентам с ишемической болезнью сердца или инсультом, и врачи, делающие назначения, должны с осторожностью прописывать селективные ингибиторы ЦОГ-2 для пациентов с факторами риска сердечных заболеваний, таких как гипертония, гиперлипидемия, диабет и курение, так же как для пациентов с болезнями периферических артерий. В США все продаваемые по рецепту НПВП, включая и неселективные и ЦОГ-2 селективные ингибиторы, имеют помещенное в упаковку предупреждение об их возможности вызывать сердечно-сосудистые события и желудочно-кишечные кровотечения.

EMEA также рекомендует:

- Врачи и пациенты должны продолжать использовать НПВП в самой низкой эффективной дозе короткими курсами, контролируя симптомы.
- Врачи должны продолжать выбирать любые НПВП, основываясь на полном безопасном профиле продукта, как установлено в информации о продукте, учитывая факторы риска пациента.
- Врачи не должны переключаться с одного НПВП на другой, без тщательного рассмотрения полного профиля безопасности продукта и отдельных факторов риска пациента, так же как и предпочтения пациента.

15. Местные НПВП и капсаицин могут быть эффективными как дополнительное и альтернативное лечение оральным болеутоляющим/противовоспалительным средствам при ОА колена.

Сила рекомендаций: 85% (95%-ый ДИ 75-95)

Местные НПВП широко используются в качестве добавочной или альтернативной терапии для пациентов с ОА колена и рекомендуются в 7/9 существующих руководств, где этот метод и терапии был обсужден [226]. МА РКИ, включающий 1983 пациента с ОА рук и колена, проведенный в 2004 г., подтвердил, что местные НПВП превосходили плацебо в облегчении боли и скованности и в улучшении функции [283] (LoE Ia). Эффективность для облегчения боли была очевидна только в первые 2 недели лечения с размером эффекта 0.41 (95%-ый ДИ 0.16, 0.66) в 1 неделю, и 0.40 (95%-ый ДИ 0.15,0.65) во 2 неделю, но местные НПВП менее эффективны, чем оральные НПВП в первую неделю лечения. ЧБНЛ для местных НПВП был только 3 (95%-ый CI 2,4), но эффект плацебо может быть больше со всеми местными методами лечения. ЭС для улучшения скованности и функции были 0.49 (95%-ый CI 0.17, 0.80) и 0.36 (95%-ый CI 0.24, 0.48), соответственно. Однако МА приводил доказательство статистически значимой асимметрии на воронкообразном графике [284], что говорит о возможности ошибки публикаций, связанной с влиянием небольшого количества сообщений отрицательных результатов исследований и переоценки пользы местных NSAIDs.

Этот мета-анализ не представил доказательств из испытаний, поддерживающих долгосрочное использование местных НПВП при коленном ОА, но существует некоторая разнородность в эффективности между препаратами и в недавнем мета-анализе был продемонстрирован небольшой объединенный эффект (ES боли ¼ 0.28, 95%-ый ДИ 0.14,0.42) [285]. В общем местные НПВП безопасны и не имеют большого количества побочных эффектов по сравнению с плацебо [283]. Желудочно-кишечные побочные эффекты менее вероятны, по сравнению с оральными НПВП [283, 284] и нет доказательств того, что они могли быть причиной верхней желудочно-кишечной перфорации, или кровотечения в большом исследовании случай-контроль [286]. Однако местные реакции, такие как зуд, жжение и сыпь – встречаются чаще [283]. Крем с капсаицином местного применения содержит экстракт липофильного алкалоида из перца чили, который активизирует и сенсибилизирует периферийные с-ноцицепторы, связывая и активизируя переходные ванилоидные рецепторы катионных канальцев типа 1 (TRPV1) [287]. Как это ни парадоксально, хотя применение капсаицина на коже вызывает острую боль на месте воздействия, он может быть эффективным местным анальгетиком, который рекомендуется как альтернативное или добавочное лечение ОА колена, в 8/9 существующих руководств, где этот метод терапии был обсужден. Доказательства эффективности местного капсаицина (крем 0.025% 4 дня) у пациентов с остеоартрозом колена получены из мета-анализа РКИ лечения хронических болевых состояний местным капсаицином [288] (LoE Ia). Мета-анализ включал одно плацебо контролируемое исследование 70 пациентов с ОА колена [164] и два РКИ пациентов с ОА руки. В среднем сокращение боли составляло 33 % с ЧБНЛ 4 (95%-ый ДИ 3,5) после 4 недель терапии. Местное лечение капсаицином безопасно, но у 40% пациентов возникает жжение или эритема на месте применения.

16. Внутрисуставные инъекции (ВС) кортикостероидов могут использоваться в лечении ОА бедра или колена, и должны особенно приниматься во внимание, когда у пациентов имеется боль на уровне от умеренной до серьезной, не отвечающая удовлетворительно на оральные болеутоляющие и противовоспалительные препараты у пациентов

с симптоматическим ОА колена, с выпотом или другими физическими признаками местного воспаления.

Сила рекомендаций: 78 % (95%-ый ДП 61-95)

Внутрисуставные инъекции кортикостероидов широко использовались как добавочная терапия в лечении пациентов с ОА колена у пациентов старше 50 лет [289], и рекомендуются как лечение выбора 11/13 существующих руководств, где этот метод терапии был обсужден. Эффективность ВС инъекции стероида у пациентов с ОА колена поддержано доказательствами из Кокрейновского систематического обзора 2005 года [290] (LoE Ia), впоследствии обновленного в 2006 г. [219], который исследовал данные от 13 плацебо контролируемых РКИ. Размер эффекта для облегчения боли был в умеренном диапазоне (ES ¼ 0.72, ДИ 0.42, 1.02) с ЧБНЛ 4 (95%-ый CI 2, 11) на 2 и 3 недели после инъекции, но функция не была значительно улучшена (ES ¼ 0.06, 95%-ый CI 0.17, 0.30) и доказательства облегчения боли на 4-24 неделю после инъекции отсутствовали [290]. Некоторые РКИ продемонстрировали лучшие результаты у пациентов с синовиальным выпотом [291], но другие не посчитали и клинические симптомы воспаления или присутствие суставного выпота показателем хорошего клинического ответа [292, 293]; предполагается, что ВС инъекции стероида не должны ограничиваться пациентами с явными симптомами воспаления и/или суставного выпота.

Одно РКИ [294] у 42 пациентов с ОА колена с симптомами воспаления показало, что внутрисуставные инъекции 20 мг триамцинолон гексацетонида были эффективнее 6 мг комбинации бетаметазон ацетата/ бисодиум фосфата для пациентов, сообщающих о сокращении боли, в течение 4 недель после инъекции (ОР ¼ 2, 95%-ый ДИ 1.10-3.63), но число сравнений между различными внутрисуставными препаратами кортикостероидов слишком мало, чтобы разработать подробные рекомендации, базирующиеся на доказательствах. Доказательства, поддерживающие рекомендацию внутрисуставного введения кортикостероидов у пациентов с ОА бедра, основываются на двух РКИ [216, 295] (LoE Ib) и двух неконтролируемых когортных исследованиях [296, 297]. В одном РКИ ВС инъекция, включающая бупивакаин и триамцинолон, не давала большего облегчения боли, по сравнению с ВС инъекцией солевого раствора в течение 1 месяца (ОР ¼ 1.18, 95%-ый ДИ 0.68-2.15) или в течение 3 месяцев (ОР ¼ 0.61., ДИ 0.23, 1.60); а комбинация, содержащая стероид для внутрисуставной инъекции, не была лучше, чем инъекции одного только местного обезболивающего средства у пациентов с ОА бедра, ожидающих замену сустава [216]. Во втором РКИ у 80 пациентов с серьезным симптоматическим ОА бедра сравнили эффекты флуороскопической контролируемой внутрисуставной инъекции 80 мг триамцинолон гексацетонида и 1% мепивакаина, и получили значительное снижение боли и улучшение подвижности через 3 недели и 3 месяца у пациентов, получавших стероиды, а не у тех, которым вводили внутрисуставной местный анестетик [295]. Не сообщалось о серьезных неблагоприятных событиях вследствие внутрисуставных инъекций стероидов у 1973 пациентов ОА колена в 28 контролируемых испытаниях [219]. Потенциальные побочные эффекты включают вспышки постинъекционной боли, кристаллизирующийся синовит, гемартрозы, суставной сепсис и стероидную атрофию суставного хряща, а также системные эффекты кортикостероидов, такие как задержка жидкости или ухудшение гипертонии и сахарного диабета. Акцент был сделан на важности точного введения внутрисуставных инъекций, с целью максимизировать выгоду и уменьшить риск отрицательных воздействий, таких как некроз жировой ткани и атрофия околосуставных тканей [298]. В настоящее время существуют ограниченные данные, указывающие как часто и безопасно использовать внутрисуставные инъекции стероидов у пациентов с ОА бедра или колена. Большинство экспертов рекомендуют проявлять осторожность в отношении частого применения внутрисуставных инъекций; повторять инъекции чаще чем четыре раза в год не рекомендуется.

17. Внутрисуставные инъекции гиалуронатов могут быть полезными у пациентов с ОА колена или бедра. Они характеризуются отсроченным эффектом, но продолжительным действием, симптоматическая польза сравнима с ВС инъекциями кортикостероидов.

Сила рекомендаций: 64% (95%-ый ДИ 43-85)

Гиалуроновая кислота – глюкозамингликан с большой молекулярной массой, который является элементом синовиальной жидкости нормального и остеоаргрического сустава. ВС инъекция гиалуронана с относительно высоким и низким средним числом молекулярной массы широко используется и рекомендована в 8/9 существующих руководств [226], как эффективный метод лечения у пациентов с ОА колена как дополнительное или фармацевтическое, несмотря на значительную продолжающуюся дискуссию относительно эффективности, рентабельности и пользы в отношении шансов. Доступные доказательства группа разработчиков руководств лечения OARSI получила путем критической оценки существующих руководств и систематических обзоров доказательств исследований с 2002 г. до января 2006 г., были по-

лучены из двух систематических обзоров, изданных в 2003 г. [299] и 2005 г. [300] (LoE Ia). Объединенный размер эффекта для облегчения боли на 2-3 месяцы после, по крайней мере, трех ВС инъекций с интервалом в неделю, в 22 плацебо контролируемых РКИ был 0.32 (95%-ый ДИ 0.17,0.47). Имеется, однако, существенная разнородность между исследованиями с неокончательными данными, чтобы можно было предположить, что более высокая молекулярная масса гиалуроната может быть более эффективной [299]. Асимметричный воронкообразный график и положительный тест Egger предполагает вероятность ошибки публикации; а также результаты двух неопубликованных испытаний с объединенным размером эффекта 0.07 (95%-ый ДИ 0.15, 0.28) в дальнейшем предполагает, что полный размер эффекта, возможно, был переоценен [299].

Мета-анализ 2005 года не нашел доказательств улучшения функции в объединенных результатах девяти плацебо контролируемых РКИ, который включал объединенную функцию как результат (ES ¼ 0.00, 95%-ый CI 0.23, 0.23) и не влияет на боль во время движения по сравнению с солевыми инъекциями, которые были признаны клинически значимыми в любой момент времени после лечения [300]. Два дальнейших систематических обзора внутрисуставных инъекций гиалуронана у пациентов с ОА колена были изданы в 2006 г. [301, 302]. Один МА семи плацебо контролируемых РК, в котором использовались индексы WOMAC или Lequesne в качестве измерения результата, показал маленькое, но достоверное улучшение по индексу Lequesne, но не по шкало WOMAC для самостоятельного сообщения о боли или ограниченности функции спустя 6 месяцев после этого лечения [301] всесторонний спонсируемый производителями Кокрейновский систематический обзор, включающий МА 40 плацебо контролируемых исследований по пяти различным коммерчески доступным гиалуронанам, показал статистически достоверное весомое облегчение боли, при объединении результатов (WMDs 8, 13, 9 и 3 в 1-4, 5-13, 14-26 и 45-52 недели, соответственно улучшение от базовой линии до максимума в 5-13 недели изменились от 28% до 54% для боли и от 9% до 32% у различных препаратов [302]. В 10 сравнительных испытаниях внутрисуставного гиалуроната с внутрисуставными инъекциями кортикостероидов, обнаружены несущественные различия спустя 4 недели после инъекции, но внутрисуставной гиалуронат показался более эффективным в период 5-13 недель после инъекции для одной или более из числа результирующих переменных (WOMAC индекс ОА, индекс Lequesne, боль, диапазон сгибания, и число респондентов) [219, 302].

Больших проблем по безопасности препаратов не было обнаружено [302], но в плацебо контролируемых исследованиях, были незначительные неблагоприятные события, такие как преходящая боль на месте инъекции, которые случались несколько чаще у пациентов, получавших внутрисуставной гиалуронат (ОР ¼ 1.08, 95%-ый CI 1.01, 1.15) [300]. В недавнем исследовании [303], использовался алгоритм принятия решения, предложенный Jadad и al. [304] и GRADE (Уровни Оценки Рекомендаций, Развитие и Оценка) [305], системы для изучения причин противоречивых выводов в шести опубликованных систематических обзорах применения внутрисуставного гиалуронана для лечения ОА колена [299-302, 306, 307]. Причины противоречивых выводов заключались во включении данных из различных контролируемых исследований в результате различной стратегии поиска и критериев отбора, различия в измерении результатов и временных точек отобранных данных; и отличающихся статистических методах для синтеза данных, которые привели к противоречивым оценкам терапевтического эффекта [303]. Есть очень мало доказательств, поддерживающих эффективность внутрисуставных инъекций гиалуронана для лечения пациентов с ОА бедра. Три квази-систематических обзора исследовали результаты нескольких неконтролируемых клинических испытаний и описания серии случаев [308, 309, 310], одно сравнение инъекции гиалуронана с низкой и высокой молекулярной массой [311], а также двойное слепое РКИ с участием 101 пациента с ОА бедра, в котором сравнивались внутрисуставные инъекции гиалуронана с низкомолекулярной массой солевых растворов и кортикостероидов [217].

В рандомизированном сравнении трех инъекций гиалуронана высокой и низкой молекулярной массы, с еженедельным интервалом под флуороскопическим контролем отмечалось существенное улучшение приблизительно на 40% оценки по индексам VAS, WOMAC и Lequesne в течение 1, 3 и 6 месяцев после лечения, но не отмечалось достоверных различий между группами в любом временном периоде [311]. Однако в плацебо контролируемом испытании трех инъекций гиалуронана, кортикостероидов или солевых растворов, под управлением ультразвуком с 2-недельным интервалом, не было достоверных различий между группами, получавшими гиалуронан, кортикостероид или солевой раствор, в оценке боли при ходьбе, по индексам WOMAC или Lequesne через 14, 28 или 90 дней после курса инъекций [217]. Через 14 дней, при оценке по Критериям ответа OARSI, ответ на препарат составлял 53% у пациентов на гиалуронане, 56% на кортикостероидах, и 33% у пациентов, получавших плацебо. Через 28 дней 53% пациентов ответили на гиалуронан, 66% на кортикостероиды и 44% на плацебо [217].

Эффективность Мовалиса при болях в нижней части спины

Алибекова З.М.
ГККП 6-городская поликлиника, г. Алматы

Болевые проявления очень часто встречаются в жизни каждого человека. К наиболее часто встречающимся болевым синдромам относятся поясничные боли, составляющие до 80% от всех болей в спине. Боли в пояснице отмечаются у людей различных возрастных групп, но в последнее время часто встречается у лиц среднего и даже молодого возраста. Достаточно часто эти боли имеют вертеброгенное происхождение и служат проявлением дегенеративно–дистрофических процессов в позвоночнике, с последующим развитием корешковых и рефлекторных синдромов.

По современным данным, основную массу пациентов с болями в нижней части спины составляют люди от 35 до 50 лет, то есть люди самого работоспособного и социально активного творческого возраста. Ежегодно от 15 до 20% жителей обращаются в поликлинику к врачу с жалобами на боли в спине, половина из них являются людьми трудоспособного возраста. Поскольку эта патология является одной из наиболее частых причин заболеваемости и инвалидизации людей трудоспособного возраста, поиск методов эффективного лечения данной патологии имеет не только медицинскую, но и выраженную социально-экономическую значимость.

Лечение при этом должно быть направлено на уменьшение, а затем и полное снятие болевого синдрома, поэтому рекомендуется устранение воздействия этиологического фактора, ограничение физической активности, и, в первую очередь, применение нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП). В ряде случаев эти препараты могут использоваться в сочетании с миорелаксантами и постепенно расширяющейся дозированной физической двигательной активностью, обучением больного новому, индивидуально подобранному для него двигательному режиму. Весьма полезно раннее восстановление привычной физической активности и двигательных приемов, которые в острый период должны чередоваться с коротким отдыхом, а также раннее возвращение к привычной трудовой деятельности, при которой уже выработались наиболее рациональные режимы движения. Но при этом нужно избегать резких движений, чрезмерных нагрузок, работы с вибрацией тела и др.

В нашем исследовании для лечения болей в нижней части спины использовался препарат – Мовалис, который является НПВП, селективным ингибитором циклооксигеназы-2 (ЦОГ). Мовалис – производное энолиевой кислоты и относится к классу оксикамов. Препарат оказывает противовоспалительное, анальгезирующее, жаропонижающее действие. Мовалис обладает выраженной селективностью к ЦОГ-2, по сравнению с ЦОГ-1. В результате синтез простагландинов снижается в очаге воспаления в значительно большей степени, чем в слизистой оболочке и почках. В этом существенное преимущество мовалиса перед другими НПВП. Помимо влияния на синтез простагландинов, мовалис угнетает перекисное окисление липидов, снижает образования свободных кислородных радикалов, фактора активации тромбоцитов, протеиназ и других медиаторов воспаления. Мовалис обладает выгодными фармакокинетическими свойствами. Длительный период полувыведения – 20-часов позволяет принимать препарат 1 раз в сутки, что делает его удобным для применения и способствует строгому соблюдению пациентами режима лечения.

Целью нашей работы явилась оценка эффективности мовалиса у пациентов с болями в нижней части спины. Мовалис в суточной дозировке 1,5 мг первые три дня назначали внутримышечно, затем в течение 20 дней принимали внутрь по 15 мг в таблетках.

Таблица. **Динамика болевого синдрома по результатам лечения Мовалисом (M±m)**

	Вид обследования	До лечения	После лечения
1	Болевой индекс	4.5±0.9	2.5±0.7*
2	Утренняя тугоподвижность в поясничном отделе позвоночника, мин	19,8±3,6	10,5±3,0*
3	ВАШ в покое, мм	66,5±4,2	22,9±3,6*
4	ВАШ при движении, мм	65,4±4,5	42,9±3,8*
5	Индекс нетрудоспособности по Вадделю, баллы	6,1±0,8	4,3±0,5(P<0,1)

Материалы и методы

Были обследованы и получили лечение 30 больных (63,3±8,8% мужчин и 36,7±6,7% женщин) в возрасте от 30 до 52 лет с вертеброгенным болевым синдромом в пояснично-крестцовом отделе. Этиологическими факторами были неврологические проявления остеохондроза пояснично-крестцового отдела позвоночника (21 больной), протрузия диска (4 пациента), спондилез со спондилолистезом (5 больных). Диагноз был верифицирован с помощью рентгенографии пояснично-крестцового отдела (14 пациента), магнитно-резонансной томографии (МРТ) и компьютерной томографии (КТ) – исследований пояснично-крестцового отдела (16 пациентов).

Результаты

В динамике лечения с использованием Мовалиса уменьшилась выраженность мышечно-тонических проявлений и болевого синдрома. Движения пациентов стали более свободными, улучшилась походка у всех пациентов (таблица). Так как купирован болевой синдром, у пациентов выравнивается эмоциональное состояние, уменьшается тревожность, стабилизируется настроение.

Таким образом, проведенное исследование показало достаточно высокую клиническую эффективность Мовалиса у больных с болями нижней части спины, что подтверждается достоверным регрессом болевого синдрома, увеличением двигательной активности и улучшением эмоционального состояния пациентов. 93,3±4,6% больных отметили значительное улучшение самочувствия. В результате лечения восстанавливается трудоспособность и бытовая активность больных.

Хорошая переносимость, высокая эффективность и удобство однократного приема Мовалиса дают все основания рекомендовать его для широкого применения в комплексной терапии у больных не только с болями в нижней части спины, но и с другими болевыми и вертеброгенными синдромами.

Литература

1. Яхно Н.Н. Болезни нервной системы. Том 1., Медицина, 2005 – 1006 с.
2. Вознесенская Т.Г. Боли в спине и конечностях. Под ред. Вейна А.М.: Медпресс, 1999 г – 217 с.
3. Кукушин М.Л. и др. Общая патология боли. - М: Медицина, 2004. – 144 с.
4. Шеметов Д.А. Клинико-гемодинамические показатели при спондилезе, осложненном болями в нижней части спины, и их динамика в процессе терапии. Автореферат, Москва, 2001. – 23 с.
5. Штульман Д.Р., Левин О.С. Неврология. М.: Медпресс, 2005. – 684 с.

Клинико–патогенетические особенности раннего ревматоидного артрита

Тогизбаев Г.А.
Институт болезней суставов, кафедра ревматологии АГИУВ, г. Алматы

Ревматоидный артрит (РА) – хроническая системная соединительнотканная болезнь с прогрессирующим поражением преимущественно периферических (синовиальных) суставов по типу эрозивно–деструктивного полиартрита.

РА представляет собой наиболее распространенное аутоиммунное заболевание человека, поражая 0,5-2% взрослого населения в наиболее работоспособном возрасте 35-55 лет и имеет большое общемедицинское и социальное значение, приводя к колоссальным экономическим потерям [1]. Болезнь регистрируется во всех странах мира и во всех климатогеографических зонах, во всех возрастных, расовых и этнических группах [2], при этом большинство больных составляют женщины 40-60 лет, соотношение мужчин и женщин 1:3 – 1:4.

Особое внимание ревматологов всего мира в настоящее время привлекает проблема раннего РА в связи с его высокой актуальностью как медицинской и социальной проблемы [3, 4]. За последние годы убедительно показано, что единственным реальным способом остановить неуклонное прогрессирование болезни является максимально ранняя диагностика и раннее начало активной терапии, которая затем должна проводиться длительно и непрерывно под тщательным контролем его эффективности и переносимости [7-12].

Концепция ранней диагностики болезни является сейчас главной при оптимизации своевременного выбора тактики ведения пациента. Ранний РА – это клинико-патогенетическая стадия болезни, которая характеризуется антиген-специфической активацией $CD4^+$ Т-лимфоцитов, гиперпродукцией провоспалительных цитокинов, пролиферацией сосудистой стенки капилляров с последующей пролиферацией синовиальных клеток – признаком раннего активного синовита [9, 11, 13].

Для выбора терапии при раннем РА, которая должна начинаться как можно раньше [3, 10, 14], необходимо предварительно оценить прогноз болезни и степень агрессивности лечения в каждом конкретном случае. РА может начинаться несколькими клиническими вариантами [15]: изначально разная активность болезни; наличие или отсутствие системных проявлений. Существенны и различия в популяции больных в разных странах и разных городах [16, 17].

В настоящее время принято определять ранний РА как болезнь с симптоматикой до 3 мес., поскольку в течение этого периода можно сделать вывод о стойкости артрита [4]. Этот период часто называют очень ранним. РА длительностью до 2 лет тоже можно назвать ранней болезнью и определить наличие или отсутствие типичного эрозивного процесса в суставах [17, 18]. Клиническая практика показывает, что как при «очень раннем», так и при «раннем» РА наблюдается ярко выраженная клиническая гетерогенность болезни. Даже типичную картину начала болезни можно трактовать по-разному. Сложность в диагностике обычно начинается с так называемого «продромального периода», который характерен для многих больных [19]. Продромальные явления возможны за несколько недель или месяцев до развития болезни. Они разнообразны и включают абсолютно неспецифические признаки (слабость, разбитость), наиболее важным из них может быть ощущение общей утренней скованности. Очень тесно связаны с продромальным периодом триггерные факторы, ассоциированные по времени с дебютом РА. Наличие инфекции как триггерного фактора начала РА обсуждалось в литературе [19, 20].

Общепринятые критерии РА Американской коллегии ревматологов (АКР) 1987 г. [21] определяют именно типичную клиническую картину РА и не учитывают возможные варианты болезни. Начало

РА, включая системные варианты [22], затрудняет раннюю диагностику и обусловливает термин «недифференцированный артрит» (либо «воспалительный полиартрит») для пациентов с признаками стойкого воспаления в суставах, которое не отвечает этим диагностическим критериям и их клиническое состояние не может быть объяснено наличием другой патологии [16].

Хорошо известно, что одной из проблем диагностики в дебюте болезни пациентам с РА является отсутствие своевременного оказания специализированной медицинской помощи квалифицированным ревматологом. В 2002 г. опубликованы критерии «клинического подозрения» на РА для врачей общей практики [9]: наличие 3 воспаленных суставов и более, вовлечение пястно-фаланговых или плюснефаланговых суставов (положительный тест «поперечного сжатия») и утренняя скованность ≥30 мин. Однако эти критерии имеют четкую направленность на достаточно типичную картину поражения суставов при РА, не позволяя рассматривать как пациентов с вероятным РА, например, больных с моно- или олигоартритом, с дебютом РА по «системному» типу и др.

Атипичное начало РА у большинства пациентов приводит к низкой чувствительности критериев АКР (1987 г.) в течение первого года болезни [23], когда РА часто бывает «маской» остеоартроза, реактивного артрита, подагры [24]. Специальные исследования, посвященные применению критериев АКР (1987 г) у больных с ранним РА, показали, что данные критерии недостаточно чувствительны для данной категории пациентов, а также больных с риском хронического деструктивного заболевания [25–27].

Разнообразие форм болезни в ее дебюте показали клинические наблюдения больных с ранним РА в последние 40 лет. А.И. Нестеров и Я.А. Сигидин в классической работе «Клиника коллагеновых болезней» при описании вариантов начала инфекционного неспецифического полиартрита (т.е. РА) сделали упор на темпы развития симптоматики заболевания, выделяя: острое начало болезни (по типу ревматического полиартрита), подострое начало (отмечая, что оно сопровождается нередко и подострым течением), медленное, «хроническое» начало болезни. При этом авторы отмечали сложности в диагностике и назначении терапии в зависимости от варианта начала РА. Так, при остром дебюте, как правило, первоначально диагностировался ревматический артрит (по современной терминологии – острая ревматическая лихорадка); приводится типичный пример неверного диагноза туберкулеза суставов и неправильно назначенного лечения с отрицательными последствиями для больного с «хроническим» началом РА [28].

Несколько позже в работах Л.В. Иевлевой и соавт. подробно описана клиническая картина вариантов дебюта РА: полиартикулярного, моно- и олигоартикулярного, системного, дебюта по типу «палиндромного ревматизма», полиартралгического начала РА [29].

Позже Д.Е. Каратеев отметил, что острое и постепенное начало РА наблюдается приблизительно с равной частотой, при этом полиартикулярное поражение имело место у 74,2% больных, моно- и олигоартикулярное – у 23%, в некоторых случаях (2,9%) болезнь начиналась с упорной полиартралгии [6].

Ряд авторов показали серьезное прогностическое значение раннего поражения суставов кистей, а также коленных суставов [30]. При этом раннее вовлечение крупных

суставов рассматривалось как фактор, связанный с ранним эрозивным процессом, а также как маркер персистирования активности РА [31]. Вероятно, определенное значение может иметь и более детальная характеристика поражения отдельных групп суставов, например, по данным исследования E. Lindquist и соавт. [32], эрозивный процесс на протяжении первых 3 лет болезни был более выражен в суставах правой кисти, чем левой.

С другой стороны, у многих пациентов не отмечалось прямой взаимосвязи между воспалительной активностью и деструкцией суставов, и в то же время при низкой воспалительной активности может наблюдаться прогрессирование эрозивного процесса [33].

Существенное значение для диагностики и лечения может иметь вариант начала РА с ранними внесуставными (системными) проявлениями, поскольку это, как правило, обусловливает более тяжелое течение болезни в целом, в том числе в отношении тяжести поражения суставов и нарушения их функции [34]. При этом в ряде случаев имеет место зависимость от таких внесуставных проявлений, как ревматоидные узелки и кожный васкулит [20, 34, 35].

К. Барнс [20] описал следующие варианты течения РА: ремиссия после короткого эпизода артрита без остаточных явлений; ремиссия с умеренно выраженными остаточными явлениями; персистирующая активность с прогрессирующей деформацией; прогрессирование с полной инвалидизацией. Шведские исследователи K. Eberhardt и E. Fex [36] свели течение РА на протяжении первых 5 лет болезни к двум вариантам: рецидивирующему, которое характеризовалось чередованием обострений и ремиссий, и варианту с постоянной активностью.

Морфологическая картина синовита при РА известна своей гетерогенностью [37, 38]. Принципиально она может быть охарактеризована как индивидуальные различия в инфильтрации синовиальной оболочки иммунокомпетентными клетками и степени пролиферативных изменений в ней с образованием паннуса. В то же время следует учитывать неоднородность поражения синовиальной мембраны, которая может быть по-разному изменена на разных участках. Наиболее значительно может варьировать лимфоцитарная инфильтрация. Т-лимфоциты накапливаются в синовиальной оболочке, причем на ранней стадии РА их больше, чем на более поздних стадиях. В-лимфоциты активируются в процессе иммунной реакции и начинают вырабатывать ревматоидный фактор (РФ), поддерживают активацию Т-клеток и соответственно продукцию Т-лимфоцитарных провоспалительных цитокинов [39-41].

Чрезвычайно большое значение в патогенезе РА имеет система моноцитов-макрофагов, которая может продолжать продуцировать провоспалительные цитокины при подавлении лимфоцитарного звена [40]. Возможно, что именно тканевые макрофаги, а не лимфоциты, могут определять прогрессирование деструкции суставов, что связывается, в частности, с активацией фибробластов синовиальной оболочки, способных вырабатывать металлопротеиназы. По данным биопсий синовиальной оболочки при РА отмечен существенный полиморфизм макрофагов в ней, причем число макрофагов коррелировало с эрозивным процессом [42, 43].

Описаны 2 субтипа синовита при РА: диффузный, когда наблюдалось диффузное накопление мононуклеарных клеток без их микроанатомической организации, и фолликулярный, при котором клетки инфильтрата формировали конгломераты, напоминающие герминальные центры лимфатических узлов. При этом каждому субтипу синовита соответствовал уникальный спектр металлопротеиназ и их ингибиторов, наличие фолликулярного синовита было связано с более высокой активностью болезни и высоким уровнем фактора некроза опухоли-а [44, 45].

В ревматоидной синовиальной оболочке активно идут процессы неоангиогенеза, признаки которого могут быть обнаружены на самой ранней стадии синовита, еще до появления инфильтрата [46, 47]. В работе Д.Е. Каратеева и соавт. [48] показаны существенные различия пациентов с ранним РА по выраженности неоангиогенеза в синовии, а также зависимость от этого показателя развития эрозивного процесса и функциональных нарушений. Таким образом, имеет место ярко выраженная гетерогенность синовита при РА, особенно на ранней стадии.

Генетические факторы определяют в значительной степени клинический полиморфизм РА. Развитие его в целом связано с экспрессией определенных аллелей HLA-DRB1. Несмотря на различия в разных этнических группах, ассоциированные с заболеванием молекулы HLA содержат общую аминокислотную последовательность в третьем гипервариабельном регионе цепи DRB («shared epitope») [49]. Пациенты, гомозиготные по ассоциированным с заболеванием гаплотипам, имеют более прогрессирующую форму болезни [50]. Считается общепринятым, что наличие HLA-DRB1*04 связано с серопозитивным (особенно HLA-DRB1*0401) и более тяжелым РА, а HLA-DRB1*01 – с серонегативным РА [101-104], что свойственно и для раннего РА.

По-видимому, генетические факторы могут обусловливать развитие Т-лимфоцитарного инфильтрата в синовиальной оболочке по диффузному или фолликулярному типу, что, несомненно, влияет на генез болезни, но не является единственным фактором, определяющим прогноз [51].

Иммунологическая оценка состояния больных имеет большое значение при раннем РА, поскольку позволяет судить о глубинных иммунопатологических процессах, лежащих в основе хронического ревматоидного воспаления. Представления об особой роли иммунных нарушений в развитии РА привели к большим успехам в изучении его патогенеза. По современным представлениям, РА представляет собой Т-клеточно-опосредованное заболевание [40], воспалительный потенциал которого запускается через распоз-

навание антигена CD4+–Т-клетками, наиболее вероятно в синовиальной ткани. Первичные антигены, запускающие иммунное воспаление, остаются неизвестными, но с наибольшим основанием можно полагать, что эти антигены должны быть компонентами собственных суставных тканей. Основным местом начала и развития патологического процесса являются соединительнотканные структуры сустава, в том числе синовиальной оболочки. Скопление в синовиальной оболочке CD4+–Т-клеток вызывает иммунную реакцию по Th1-механизму с выработкой провоспалительных цитокинов. Активированные Т-клетки синовиальной оболочки выделяют медиаторы (в первую очередь – цитокины), регулирующие функции В-клеток, макрофагов, фибробластов и занимают ключевую позицию в развитии и прогрессировании ревматоидного синовита [30, 53, 54]. Таким образом, фундаментальный иммунологический дефект при РА – это дисбаланс между активностью различных субпопуляций CD4+– Т-лимфоцитов, а именно Th1- и Th2-клеток. Т-клетки, стимулированные интерфероном-γ и интерлейкином-12, в дальнейшем развиваются по Th1-пути, причем ИНФ-γ подавляет пролиферацию Th2-клеток. В свою очередь важнейшую роль в индукции ИНФ-γ и ИЛ-12 играет фактор некроза опухоли-α и ИЛ-18, которые синтезируются антигенпрезентирующими клетками (макрофаги или дендритные клетки). Напротив, пролиферация Th2-клеток регулируется ИЛ-4, ИЛ-6, ИЛ-10, причем ИЛ-6 (а также ИЛ-11) стимулируют плазматические клетки в отношении синтеза антител, в то время как ИЛ-4 и ИЛ-10 подавляют пролиферацию Th1-клеток [24, 30, 51, 55].

Наиболее важную роль в хронизации РА играет прямое взаимодействие иммунных лимфоцитов с предполагаемыми аутоантигенами суставных тканей и эффект синтезируемых при этом ФНО-α, ИЛ-1 и ИНФ-γ. При этом ИНФ-γ увеличивает экспрессию антигенов гистосовместимости II класса на хондроцитах, фибробластах и сосудистом эндотелии, что способствует развитию аутоиммунных реакций по отношению к структурам, содержащим указанные клетки. Продолжающееся за счет хемотаксиса поступление в синовиальную оболочку неиммунных моноцитов и лимфоцитов облегчает их участие в аутоиммунном воспалительном процессе и также способствует его прогрессированию [40, 56, 57].

В последнее время внимание ученых привлечено к фундаментальной роли В-лимфоцитов в патогенезе РА. Гипотетический артритогенный антиген вызывает не только клеточную иммуннологическую реакцию, но и нарушение механизмов гуморальной регуляции, пролиферации и дифференцировки В-лимфоцитов, проявляющихся в их поликлональной активации и избыточной продукции антител. Помимо антител, относящихся к IgG, при РА вырабатываются антитела, направленные против Fc-фрагмента IgG, получившие название «ревматоидных факторов». Взаимодействие РФ и IgG приводит к образованию иммунных комплексов, запускающих процессы активации эффекторных систем воспаления (миграция нейтрофильных лейкоцитов, высвобождение протеаз, активация системы комплемента и др.), индуцирующих и поддерживающих воспаление в месте начала и реализации иммунопатологического процесса – синовиальной оболочке суставов [57, 58].

В-клетки способны выполнять различные функции, выступая как эффективные антигенпрезентирующие клетки, стимулирующие Т-лимфоциты, а также выполняя свою классическую иммунную функцию, связанную с синтезом антител, включая аутоантитела разных классов, в том числе ревматоидные факторы [41, 58].

На ранней стадии РА наблюдается значительное разнообразие иммунологических нарушений, в том числе синтез антител. В первую очередь следует отметить наличие изотипов ревматоидного фактора (РФ), который представляет собой антитела к Fc-фрагменту молекулы иммуноглобулина G (IgG). Как известно, РФ, как правило, относится к изотипу IgM. В то же время в зависимости от изотипа иммуноглобулина РФ также может принадлежать к иммуноглобулинам G, A и E и встречаться у разных пациентов. При этом, наличие классического IgM РФ говорит как о неблагоприятном факторе и напротив, как о показателе, не имеющем существенного значения [35]. Наличие же некоторых изотипов РФ (особенно IgA РФ) наиболее специфично для РА и связано с более тяжелым течением болезни. В то же время использование данного показателя затруднено именно из-за выраженной иммунологической гетерогенности пациентов: тест на РФ часто бывает отрицательным на ранней стадии болезни, IgM и IgA РФ далеко не всегда встречаются у одного пациента, по некоторым оценкам при раннем РА у 1/3 больных [59, 60].

Особую проблему представляет истинно серонегативный по РФ РА, хотя его распространенность, по-видимому, невелика, особенно учитывая возможность длительного периода скрытой продукции РФ [31]. Несмотря на существующее представление о серопозитивном РА как о более агрессивно протекающем варианте, описаны тяжелые, быстро прогрессирующие формы серонегативного РА почти у 2/3 пациентов [61].

Антицитруллиновые антитела постепенно находят все большее распространение, как иммунологический маркер РА. Цитруллин (посттрансляционно модифицированный аргинин) является общим антигеном группы специфических для РА антител, включает антиперинуклеарный фактор, антикератиновые антитела, антифиллагриновые антитела и антитела к циклическому цитруллинированному пептиду (АЦЦП), определение которых наиболее перспективно из данных тестов [62- 65].

АЦЦП – это аутоантитела, которые взаимодействуют с синтетическими пептидами, содержащими необычную аминокислоту – цитруллин. В свою очередь цитруллинированные пептиды представляют собой посттрансляционно модифицированные остатки аргинина. К настоящему времени изучено несколько белков

млекопитающих, которые могут подвергаться цитруллинированию. Помимо филаггрина к ним относятся трихогиалин и основной белок миелина. При апоптозе в патологических условиях цитруллинированию могут подвергаться и некоторые другие клеточные белки. Возможно, при РА внешние факторы индуцируют патологическую гибель клеток или нарушают клиренс апоптических клеток [65]. G. Schellekens и соавт. показали, что мишенью для АЦЦП является гетерогенная группа цитруллинированных пептидов. Было предложено использовать для выявления этих антител цитруллинированные пептиды с помощью иммуноферментного анализа. Данный метод выгодно отличается от применявшейся ранее иммунофлюоресценции, с помощью которого сложно интерпретировать результаты, и не требует естественного материала в качестве субстрата: слизистая оболочка щеки при определении АПФ, слизистая пищевода крысы для выявления АКА, очищенный филаггрин эпителия человека для АФА [66].

Изучена локальная продукция цитруллинированных пептидов и антител к ним в синовиальной ткани на мышиной модели и у человека. У пациентов с РА концентрация АЦЦП в синовиальной жидкости в 1,4 раза превышала концентрацию в сыворотке крови, что указывает на локальное продуцирование этих антител. Иммуногистохимическое окрашивание цитруллинированных белков наблюдалось в синовиальном, субсиновиальном слое и экстраваскальных отложениях фибрина синовиальной ткани не только при РА, но и при другой артропатии.

Таким образом, наличие цитруллинированных пептидов в воспаленной синовиальной оболочке не специфично для РА, и, по мнению авторов, – это признак воспаления, а высокая специфичность АЦЦП – результат патологического гуморального ответа на эти белки. Цитруллинирование белков и аутоиммунный ответ на него при РА могут быть генетически обусловлены. Комбинация АЦЦП с носительством генов «общего эпитопа» высокоспецифична у больных РА (99%). Сочетание этих показателей является прогностическим маркером РА в будущем [51].

В настоящее время основное внимание исследователей направлено на выяснение роли АЦЦП в диагностике РА, их прогностическом значении и связи с активностью болезни. Тест на АЦЦП высокоспецифичен для РА (порядка 98%), однако при раннем РА специфичность его ниже [65].

Позитивный тест на АЦЦП является неблагоприятным прогностическим признаком в отношении активности болезни и эрозивного процесса в суставах [67, 68]. В то же время чувствительность теста существенно различается в зависимости от популяции больных (по разным данным, 41-88%). АЦЦП находят у значительного числа пациентов, серонегативных по РФ, на протяжении 1 года наблюдения, в том числе и на фоне активной терапии. Все это может свидетельствовать о том, что АЦЦП – маркер особого иммунного субтипа РА [64, 67-69].

Отмечена корреляция между АЦЦП и показателями активности РА (СОЭ, СРБ) [64]: АЦЦП у больных РА высокой активности – в 81,4%, а при низкой активности – в 58,5% случаев. Число пациентов с отрицательным РФ, но положительными АЦЦП было больше среди пациентов с высокой активностью РА (у 17% пациентов в сравнении с 8,5% больных, позитивных по АЦЦП, с низкой активностью). АЦЦП, наряду с IgM РФ на первом визите обладают одинаковой способностью прогнозировать эрозии через 2 года наблюдения.

Особо важным в диагностическом плане обнаружение АЦЦП может быть у больных с недифференцированным артритом (НА). У больных РА за 4,5 года до его развития в крови определялись АЦЦП и РФ, причем АЦЦП на 2,8 года раньше РФ. Из этого следует, что АЦЦП и РФ высокоспецифичны (98,5 и 99,6% соответственно) и свидетельствуют о высоком риске РА у здоровых лиц с повышенным сывороточным уровнем одного из двух или обоих иммунологических маркеров. У пациентов с НА длительностью менее 6 мес. АЦЦП были в 5% случаев. Через 1 год наблюдения у 2 из этих больных диагностирован палиндромный ревматизм, еще у 2 – саркоидоз и псевдоподагра, у остальных диагноз оставался неясным. В группе больных с достоверным РА через 1 год наблюдения 45% оставались позитивными, 44% – негативными, 3% стали негативными и 8% стали позитивными по АЦЦП [13]. За последние годы наблюдается значительный интерес к изучению других видов антител при РА, таких как антитела к РНП/Ra33, к тяжелым цепям связывающего белка p68, к глюкозо-6-фосфатизомеразе, и их роль требует уточнения [70].

Таким образом, период между первыми симптомами РА и установлением точного диагноза может составлять 18-20 недель, при этом наблюдается отчетливая зависимость от варианта начала болезни. Так, большое значение для раннего установления диагноза имеет острота симптоматики поражения суставов, симметричность их вовлечения, наличие олиго- или полиартрита.

Значительное разнообразие клинических форм раннего РА может влиять на результаты диагностики и лечения. Это разнообразие есть следствие различных механизмов развития болезни, в частности синовита: в тканях сустава накапливаются собственные элементы с потенциально аутоантигенными свойствами, которые поддерживают и усугубляют воспалительный процесс, а также способствуют переходу острого синовита в хронический. Синовит лежит в основе многих диагностических и терапевтических проблем при раннем РА. При РА в целом, в том числе и на ранних стадиях болезни, наблюдается значительное разнообразие иммунных нарушений, особенно различных видов антител. На стадии раннего РА, так же как и при недифференцированном артрите, на современном этапе определение АЦЦП обязательно, но его разработка нуждается в серьезном дополнительном исследовании и глубоком обосновании. ■

Список литературы находится в редакции

Препарат этанерцепт в современной ревматологии

Сигидин Я.А., Лукина Г.В.
Учреждение Российской академии медицинских наук
Научно-исследовательский институт ревматологии РАМН, г. Москва

Успехи современной генно–инженерной биологической терапии ревматоидного артрита (РА) и ряда других воспалительных ревматических заболеваний во многом связаны с блокированием эффектов главного провоспалительного цитокина – фактора некроза опухоли α (ФНО α). Этот цитокин существует как в растворимой форме (т.е. его молекулы циркулируют в крови и других биологических жидкостях), так и в виде фиксированных на клеточной мембране трансмембранных молекул. Его основными антагонистами в настоящее время являются инфликсимаб, адалимумаб и этанерцепт; совсем недавно в международную практику введены голимумаб и цертолизумаб пегол. За исключением этанерцепта все эти препараты представляют собой моноклональные антитела к ФНО α.

Этанерцепт (энбрел) занимает особое место в истории антиревматической биологической терапии. Он является первым генно-инженерным препаратом (ГИБП), разрешенным для лечения РА, и первым ГИБП, полностью состоящим из человеческого белка. Его основным компонентом являются 2 молекулы человеческого растворимого рецептора ФНО α, соединенные с Fc-фрагментом человеческого иммуноглобулина G 1 (IgG 1). Растворимые рецепторы, входящие в состав этанерцепта, при соединении с молекулами ФНО α практически инактивируют этот цитокин, так как препятствуют его взамодействию с клеточными рецепторами. Без такого взаимодействия многочисленные общие и местные патогенные эффекты ФНО α не могут осуществиться, и вызванный ими воспалительный процесс постепенно угасает. Наличие в структуре препарата Fc-фрагмента человеческого IgG 1 удлиняет период его полувыведения до 70-132 ч. Этанерцепт отличается от моноклональных антител к ФНО α своей способностью нейтрализовать не только ФНО α, но и имеющий, по-видимому, меньшее биологическое значение ФНО β, называемый также лимфотоксином α. Пока не ясно, обусловливает ли данное свойство этанерцепта какие-либо терапевтические преимущества.

Хотя антитела к ФНО α и этанерцепт блокируют эффекты одного и того же цитокина, механизм и результаты этого блокирования имеют важные различия. Антитела к ФНО α (инфликсимаб, адалимумаб и др.), соединяясь с его мембранными молекулами, вызывают гибель соответствующих клеток посредством апоптоза. В отличие от них этанерцепт не образует прочных комплексов с мембранными молекулами ФНО α, и в результате клетки, несущие эти молекулы (в частности, входящие в состав воспалительных гранулем Т-лимфоциты и макрофаги) остаются жизнеспособными. Таким образом, этанерцепт мало влияет на структуру гранулем, и это объясняет его недостаточный эффект при тех болезнях, где образование гранулем является морфологической основой патологического процесса – болезни Крона, саркоидоза, синдрома Вегенера. Напротив, в тех ситуациях, где гранулемы играют защитную роль, это свойство этанерцепта дает ему явное преимущество перед антителами к ФНО α. Наиболее важно, что такая особенность механизма действия этанерцепта обеспечивает существенно меньший риск развития туберкулеза при лечении этим препаратом: в отличие от инфликсимаба и адалимумаба он не разрушает клетки гранулем, отграничивающих микобактерии от окружающих тканей, и тем самым препятствует распространению инфекции.

Основная схема назначения этанерцепта – подкожно по 25 мг 2 раза в неделю или по 50 мг 1 раз в неделю. Обращает на себя внимание, что увеличение дозы до

50 мг 2 раза в неделю не привело к заметному улучшению результатов. Поэтому доза этанерцепта 50 мг/нед признана оптимальной [1].

Яркий и быстрый лечебный эффект этанерцепта был показан в двойных слепых исследованиях на больших группах больных РА, резистентных к предыдущему назначению классических базисных препаратов [2, 3]. При положительном эффекте этанерцепта клиническое улучшение у большей части больных РА отмечается весьма быстро – в течение первых 2-3 нед лечения. Однако A. Kavanaugh и соавт. наблюдали группу пациентов с РА, у которых результат терапии этим препаратом к 12-й неделе отсутствовал или был незначительным, но к 24-й неделе развилось отчетливое улучшение. Авторы приходят к выводу, что отмена этанерцепта в случае его недостаточной эффективности после 12-недельного назначения была бы преждевременной [4].

В тех случаях, когда монотерапия РА этанерцептом не приводила к достаточному эффекту, результаты лечения могли быть существенно улучшены за счет сочетания с метотрексатом (МТ) [5]. Сообщалось также об успешных комбинациях этанерцепта с другими базисными препаратами – солями золота, сульфасалазином, плаквенилом [6]. Присоединение этанерцепта к монотерапии традиционными базисными средствами приводило к значительно более выраженному снижению уровня аутоантител (РФ и АЦЦП) и к параллельному уменьшению клинических проявлений активного РА [7]. В двойном слепом 24-недельном исследовании B. Combe и соавт. с участием 254 больных активным РА было показано, что этанерцепт значительно эффективнее сульфасалазина, но комбинирование этих препаратов не улучшает результаты монотерапии этанерцептом. Таким образом, данная комбинация, в отличие от комбинации этанерцепта и МТ, малоперспективна [8].

В современной реальной клинической практике этанерцепт при РА почти всегда комбинируется с МТ, хотя в соответствии с официальными инструкциями может применяться и в качестве монотерапии. Существенные преимущества комбинации этанерцепта и МТ были показаны в крупном международном двойном слепом исследовании TEMPO. В него вошли 686 больных активным РА, которые после недостаточно успешного назначения других базисных препаратов (не МТ) были рандомизированно распределены на 3 группы, получавшие монотерапию этанерцептом по 50 мг/нед, или МТ до 20 мг/нед, или их комбинацию. Через 2 года результаты лечения среди получавших комбинацию препаратов были значительно выше, чем в группах монотерапии. Это касалось как уменьшения активности болезни и улучшения функции суставов, так и торможения суставной деструкции. За 2-й год лечения в группе комбинированной терапии признаков прогрессирования РА не регистрировалось. Важно отметить также, что при монотерапии этанерцептом рентгенологическая деструкция суставов прогрессировала достоверно медленнее, чем при монотерапии МТ [9].

Антидеструктивное действие этанерцепта подтверждается также данными высокоразрешающей ультрасонографии и магнитно-резонансной томографии: было показано, что этанерцепт уменьшает выраженность паннуса и его васкуляризацию [10].

В 2008 г. проведен анализ эффективности и переносимости этанерцепта у больных РА при его длительном – до 10 лет – назначении в Северной Америке и Европе. В анализ были включены 2054 пациента, лечившихся суммарно в течение 9763 пациенто-лет. Результаты свидетельствовали о высоком уровне эффективности и безопасности препарата. 35-43% пациентов в североамериканских исследованиях продолжали получать этанерцепт после 9 лет лечения. Частота серьезных побочных эффектов и серьезных инфекций достоверно не отличалась от результатов контрольных групп. То же относилось к общей частоте злокачественных заболеваний, но лимфомы при назначении этанерцепта встретились в 3,53 раза чаще. Оппортунистические инфекции регистрировались редко. Среди получавших этанерцепт умерло 63 человека, что меньше ожидавшегося показателя (107 человек) [11].

Большой интерес для оценки места этанерцепта в реальной клинической практике представляет исследование N. Feltelius и соавт., которые проанализировали результаты лечения данным препаратом всех шведских больных РА, получавших его в течение 2 лет. После истечения этого периода лечения из 517 проанализированных больных отчетливое улучшение было отмечено у 38,5%, умеренное – у 47%. У 14,5% улучшения не было. Полное отсутствие активности РА после лечения этанерцептом наблюдалось у 26,6% больных, что свидетельствует о высоком лечебном эффекте препарата. В то же время обращает на себя внимание то обстоятельство, что среди пациентов с явным клиническим улучшением (по сравнению с исходным состоянием) у большинства сохранялись признаки средней или высокой активности болезни [12].

Этанерцепт оказал также заметный противовоспалительный эффект при непосредственном введении в воспаленные суставы. При сравнении результатов введения этанерцепта и глюкокортикоидов в крупные суставы больных РА оказалось, что эффект этих препаратов суще-

ственно не различался [13].

Большое внимание привлекает терапевтический потенциал этанерцепта при раннем РА. При сопоставлении эффектов этанерцепта и основного традиционного базисного препарата – МТ – у больных ранним РА было установлено явное преимущество этанерцепта, который, в отличие от МТ, выраженно тормозил развитие костных эрозий [14]. P. Emery и соавт. в двойном слепом рандомизированном исследовании COMET сравнили результаты монотерапии МТ (до 20 мг/нед) и комбинированного назначения этанерцепта (по 50 мг/нед) и МТ у пациентов с ранним РА (длительностью от 3 до 24 мес) в течение года. Среди них преобладали тяжелые больные, у 487 DAS 28 превышал 5,1. После года лечения среди получавших только МТ ремиссии развились у 28% и рентгенологическое прогрессирование отсутствовало у 59%. В группе лечившихся этанерцептом в сочетании с МТ соответствующие показатели оказались значительно выше и составили 50 и 80% соответственно [15]. Кроме того, через год наблюдения у больных, получавших комбинацию этанерцепта и МТ, показатели трудоспособности оказались достоверно выше, чем при монотерапии МТ [16].

Таким образом, включение этанерцепта в терапию раннего РА достоверно увеличило вероятность достижения основной цели современного лечения РА – ремиссии и прекращения суставной деструкции.

Высокий лечебный эффект и очень хорошую, не отличающуюся от плацебо переносимость обнаружил этанерцепт также у детей с ювенильным РА [17]. В педиатрической практике этот препарат обычно назначается по 0,4 мг/кг (максимум по 25 мг на одно введение) 2 раза в неделю подкожно. Имеются данные о столь же высокой эффективности дозы 0,8 мг/кг (максимум 50 мг) при ее назначении один раз в неделю.

Единичные попытки назначения этанерцепта больным РА с синдромом Фелти не привели к успеху.

В связи с существованием нескольких ингибиторов ФНО α возникают очень важные вопросы их сравнительной эффективности и переносимости. Большинство авторов считают 3 основных ингибитора ФНО α (инфликсимаб, этанерцепт и адалимумаб) приблизительно равными по своей эффективности у больных РА [18]. В то же время хорошо известно, что в ряде случаев замена одного из этих препаратов на другой может существенно улучшить эффективность или переносимость.

Несколько в большем числе работ отмечены в подобных ситуациях преимущества этанерцепта. Так, D. Malone и B. Ortmeier на основании анализа сравнительной эффективности и стоимости этанерцепта и инфликсимаба в сочетании с МТ у резистентных к традиционной базисной терапии больных РА пришли к выводу, что этанерцепт по этим показателям существенно превосходит инфликсимаб [19]. P. Haraoui и соавт. нашли, что среди их больных РА, лечившихся инфликсимабом, у 72% наблюдалось отсутствие эффекта, а у 16% – непереносимость. После перевода этих пациентов на терапию этанерцептом было зарегистрировано отчетливое улучшение через 6 и 12 нед [20]. A. Singh и H. Nab провели мета-анализ 15 исследований, оценивавших результаты 21 курса лечения РА различными базисными препаратами. Они нашли, что эффективность инфликсимаба, адалимумаба и лефлуномида была одинаковой (существенное улучшение у 51,9-56,6% больных), а этанерцепта – достоверно выше (у 69,5-72,6%) [21].

M. Buch и соавт. проанализировали результаты назначения этанерцепта 95 больным РА, у которых инфликсимаб был отменен из-за неэффективности

(в том числе вторичной) или непереносимости. Через 12 нед после перевода на этанерцепт у 61% пациентов отмечалось умеренное или значительное улучшение по критериям EULAR. Примечательно, что ни у одного из 23 больных, отменивших инфликсимаб вследствие плохой переносимости, этанерцепт не вызвал побочных эффектов [22].

В редких случаях удается найти реальные патогенетические обоснования для объяснения преимуществ одного ингибитора ФНО α перед другим. Демонстративное наблюдение приводят M. Buch и соавт. [23]. Больная тяжелым РА была полностью резистентна к длительному (6 мес) назначению высоких доз инфликсимаба и МТ. В то же время назначение обычных доз этанерцепта уже через 3 мес привело к яркому клинико-лабораторному улучшению и в последующем к стойкой ремиссии. Авторы полагают, что в развитии патологического процесса у этой пациентки основную роль играл не ФНО α, а привлекающий меньшее внимание ФНО β (лимфотоксин α). Как уже указывалось, этанерцепт нейтрализует оба типа ФНО, в отличие от инфликсимаба, не влияющего на активность ФНО β. Действительно, при биопсии синовиальной оболочки данной больной в покровном и подпокровном слоях были обнаружены и ФНО α, и ФНО β.

W. Kievit и соавт. проанализировали результаты терапии больных РА, включенных в соответствующий Голландский регистр с февраля 2003 г. по август 2007 г. без какой-либо рандомизации и лечившихся антагонистами ФНО α не менее 1 года. Среди 707 пациентов 41% получали этанерцепт, 38% – адалимумаб и 21% – инфликсимаб. К концу 1-го года терапии по клинической эффективности и финансовым затратам этанерцепт и адалимумаб были приблизительно равны между собой, но явно превосходили инфликсимаб [24].

Возможность длительного назначения этанерцепта по сравнению с инфликсимабом оказалась значительно выше. Через 3 года после начала лечения монотерапию этанерцептом продолжали получать 68,7% пациентов, а этанерцепт в сочетании с МТ – 85,4%. Для инфликсимаба соответствующие цифры составили 27,9 и 51,8%, т.е. оказались достоверно меньше [25].

Сфера применения этанерцепта не ограничивается РА. В двойных слепых испытаниях продемонстрирован достоверный терапевтический эффект этанерцепта при анкилозирующем спондилоартрите (АС) [26]. Клиническое улучшение относилось ко всем проявлениям заболевания, включая увеит [27], хотя имеются указания на более выраженное подавление увеита инфликсимабом и адалимумабом [28].

Значительное улучшение как суставных, так и кожных проявлений было отмечено в результате назначения этанерцепта больным с псориазом и псориатическим артритом, в том числе в двойном слепом исследовании [29, 30].

За последние годы все чаще проводятся исследования эффективности этанерцепта при других заболеваниях, в развитии которых можно ожидать патогенетическое участие ФНО α. Препарат был с успехом применен при синдроме Стилла у взрослых, хотя улучшение, как и при назначении инфликсимаба, бывает менее ярким, чем у больных РА [31]. Хороший эффект описан также при резистентном к обычной терапии дерматомиозите/полимиозите [32].

J. Fresko и G. Mat изучили эффект этанерцепта при синдроме Бехчета в двойном слепом исследовании, в котором участвовало 40 больных. Достоверно уменьшилось количество язв во рту, а также узловых и папуло-пустулезных кожных поражений. Язвенные поражения гениталий и артрит, встретившиеся у небольшой части пациентов, не обнаружили положительной динамики. Не изменились и показатели патергии [33].

Существуют единичные описания очень яркого лечебного эффекта этанерцепта у больной с сочетанием относительно резистентного к терапии РА и тяжелого рецидивирующего полихондрита с симптомами невралгии тройничного нерва и у больного с тяжелым хроническим подагрическим артритом, устойчивым к назначению диклофенака, колхицина, метилпреднизолона и опиоидов. При назначении этанерцепта больным с первичным синдромом Шегрена клинические проявления собственно «сухого синдрома», функция экзокринных желез и их гистологические изменения не улучшились [34].

Переносимость этанерцепта у большинства пациентов хорошая. Наиболее частыми побочными эффектами бывают умеренные воспалительные реакции в области подкожных инъекций, общее недомогание, нетяжелые инфекции дыхательных и мочевыводящих путей. При этом на развитие инфекций в большей степени, чем данный препарат, могут влиять иные осложняющие факторы – тяжесть РА, сопутствующие заболевания и терапия другими иммунодепрессивными лекарствами. Переносимость этанерцепта у пациентов старше 65 лет была такой же, как у лиц более молодого возраста [35].

Очень актуален вопрос о сравнительной оценке переносимости и безопасности различных ингибиторов ФНО α. В опубликованном недавно очень большом обзоре контролируемых исследований ГИБП при РА авторы подчеркивают, что пере-

носимость этанерцепта лучше, чем переносимость анакинры, адалимумаба и инфликсимаба [36].

T. Bongartz и соавт. провели мета-анализ 9 рандомизированных клинических испытаний, сопоставив общую частоту онкологических болезней у 2244 больных РА, лечившихся этанерцептом не менее 12 нед, и 1072 пациентов с РА, не получавших ингибиторы ФНО α. Различия между этими показателями оказались недостоверными [37]: частота злокачественных заболеваний при лечении этанерцептом составила 10,47 на 1000 пациенто-лет, а в контрольной группе – 6,66 на 1000 пациенто-лет. В то же время в крупном исследовании X. Mariette при сопоставлении результатов назначения этанерцепта и моноклональных антител к ФНО α было установлено, что риск развития лимфом у больных, лечившихся этанерцептом, существенно ниже. Стандартизованный показатель частоты возникновения лимфом (SIR) у получавших инфликсимаб составил 3,6, адалимумаб – 4, а этанерцепт – только 0,9. Таким образом, в отличие от моноклональных антител к ФНО α, этанерцепт не мог рассматриваться как независимый фактор риска развития лимфом [38].

Опасность заболевания туберкулезом при лечении этанерцептом по сравнению с применением антител к ФНО α (инфликсимаба и адалимумаба) оказалась минимальной. Как уже указывалось, это объясняется тем, что, в отличие от указанных антител, данный препарат не разрушает клетки туберкулезной гранулемы, отграничивающей микобактерии от окружающих тканей. Кроме того, он не ингибирует активацию гена интерферона ϒ и соответственно не угнетает продукцию данного цитокина в такой степени, как это свойственно инфликсимабу [39]. Поэтому способность макрофагов убивать микобактерии, стимулируемая интерфероном ϒ, в результате терапии этанерцептом существенно не тормозится. F. Tubach и соавт. показали, что частота развития туберкулеза при лечении этанерцептом на порядок меньше, чем при назначении инфликсимаба и адалимумаба [40].

S. Seong и соавт. нашли, что по сравнению с общей южнокорейской популяцией риск заболевания туберкулезом для больных РА, лечившихся инфликсимабом, возрастает в 30 раз. В то же время при назначении этанерцепта развития туберкулеза не было зарегистрировано ни в одном случае [41]. Среди 960 португальских пациентов, лечившихся ингибиторами ФНО α, туберкулез развился при терапии инфликсимабом у 1,5% больных, адалимумабом – у 2,3%, этанерцептом – всего у 0,3% [42]. При назначении этанерцепта по сравнению с лечением антителами к ФНО α, в частности инфликсимабом, значительно реже регистрировались не только туберкулез, но и другие оппортунистические инфекции (цитомегаловирусная, гистоплазмоз, листереллез, пневмоцистоз, аспергиллез и др.) [43].

В очень редких случаях этанерцепт, как и другие ингибиторы ФНО α, способен стимулировать возникновение аутоиммунных синдромов – острой дискоидной волчанки, подострой кожной красной волчанки, миастении. В отдельных работах сообщалось о весьма серьезных причинах отмены этого препарата, в том числе о раке [6].

Имеются яркие конкретные примеры лучшей переносимости этанерцепта по сравнению с другими ингибиторами ФНО α. Так, G. Thiefin и соавт. описали больного анкилозирующим спондилоартритом, у которого на фоне назначения инфликсимаба развился острый токсический гепатит, подтвержденный гистологически. После отмены инфликсимаба признаки печеночной патологии исчезли, и пациент в течение 2 лет с успехом лечился этанерцептом без каких-либо проявлений гепатотоксичности [44].

Несмотря на полностью человеческую структуру молекулы этанерцепта, у части пациентов вырабатываются антитела к нему, но по сравнению с другими ингибиторами ФНО α они обнаруживаются значительно реже. Очень существенно, что, в отличие от ситуации при назначении инфликсимаба и адалимумаба, такие антитела не оказывают заметного влияния на эффективность и переносимость этанерцепта [45].

Суммируя изложенные факты, следует признать, что этанерцепт обладает значительным лечебным эффектом и в большинстве случаев очень хорошей переносимостью. Ему принадлежит одно из первых мест в антицитокиновой терапии РА [46]. Принципиальным преимуществом этанерцепта перед моноклональными антителами к ФНО α является тот факт, что его назначение гораздо реже приводит к возникновению оппортунистических инфекций, в том числе туберкулеза. Как уже указывалось, имеются данные об аналогичном преимуществе этанерцепта по отношению к развитию лимфом. Свидетельством признания этанерцепта ревматологическим сообществом служит тот факт, что по частоте применения он в ряде развитых стран опережает другие ингибиторы ФНО α. Его дальнейшее широкое применение в ревматологии не вызывает сомнений. ■

Список литературы находится в редакции

Впервые опубликована в журнале «Кардиоваскулярная терапия и профилактика», 11(4)/2012

Терапия остеоартрита интра–артикулярными инъекциями гиалуроновой кислоты

Демирхан Дирачоглу
Медицинский Факультет Университета Стамбула
Отделение физиологической медицины и реабилитации

Остеоартрит (ОА) самое часто диагностируемое хроническое заболевание суставов в мире, приводящее к боли и нарушению функции. Основная цель терапии ОА улучшение качества жизни пациента путем снижения болевого синдрома и устранения нетрудоспособности. Основные методы лечения – медикаментозная терапия простыми анальгетиками и НПВС, физические упражнения, физиолечение, внутрисуставные методы лечения инъекциями кортикостероидов и гиалуроновой кислоты (ГК), вспомогательные медицинские приспособления, трудотерапия, обучение пациентов, поддерживающие препараты как глюкозамин–хондроитин сульфат и местные формы капсаицина и хирургические методы лечения.

Основное лечение ОА направлено на предотвращение прогрессирования дегенеративных процессов, а не на борьбу с симптомами на поздних стадиях. На сегодняшний день внутрисуставные инъекции гиалуроновой кислоты (ГК) получают широкое применение в лечении ОА. Гиалуроновая кислота (ГК) является одним из основных компонентов межклеточного пространства всех живых организмов. **ГК является глюказаминогликаном, который в высоких концентрациях (3-20 мг/мл) обнаруживается во внеклеточном матриксе во всех компонентах сустава, включая синовию, синовиальную жидкость, синовиальную капсулу и поверхностную оболочку суставного хряща (lamina splendens).** В Австрии, где проживает 8 миллионов населения, на внутрисуставные инъекции ГК расходуется 12 млн. долларов в год, не включая стоимость процедуры. Несмотря на внушительные расходы, экономические анализы показали, что терапия внутрисуставными инъекциями ГК дешевле, чем общепринятые схемы лечения ОА коленного сустава.

Управление по Контролю Продуктами Питания и Лекарствами (FDA) одобрило внутрисуставные инъекции ГК при ОА коленного сустава в 1997 году, и Американская Ассоциация Ревматологов (ACR) и Американская Академия Ортопедической Хирургии включила в стандарты лечения внутрисуставные инъекции ГК при ОА коленного сустава. ACR рекомендует ГК при ОА коленного сустава, который не реагирует на применение простых анальгетиков и нефармакологических методов. Согласно отчету 2003 года рабочей группы исследования ESCISIT, которая готовила рекомендации

Для заметок

для Европейской Антиревматической Лиги (EULAR), определена необходимость выбора среди препаратов гиалуроновой кислоты, ГК с высокой молекулярной массой при ОА коленного сустава. **Терапия ОА коленного сустава внутрисуставными инъекциями ГК согласно принципам доказательной медицины имеет степень доказательности 1В по критериям устранения боли и улучшения функционального состояния.** Согласно этим данным эффект ГК наступает позднее, чем у кортикостероидов, но продолжается дольше. Вместе с этим, нет точных данных по влиянию ГК на течение заболевания.

У пациентов с ОА в пораженных суставах ГК обнаруживается в низких концентрациях. Так как ГК не абсорбируется при пероральном приеме, внутрисуставно введенный препарат оказывает разностороннее действие. Предполагаемые основные механизмы влияния ГК:

а) повышение нарушенной вязкости синовиальной жидкости и улучшение ее смазывающих особенностей;

б) помощь в абсорбции механических шоков путем образования защитного барьера на поверхности синовиальной мембраны и суставов;

в) повышение гибкости хряща и устойчивости к повреждению;

г) снижение эффузии сустава,

д) непосредственное влияние на ноцицепторы;

е) повышение экспрессии «Heat shock» протеина 72 (Hsp72);

ж) ингибирование свободных радикалов и ферментов металлопротеиназ в матриксе хряща, путем влияния на проницаемость синовиальной оболочки.

По данным некоторых источников эффекты ГК являются мультифакторными и речь идет о комбинации этих эффектов. Согласно авторам помимо замещения вязкой суставной жидкости имеют место и биологические эффекты. Нормальный суставной хрящ состоит из внеклеточного матрикса и хондроцитов. Внеклеточный матрикс состоит из воды, нитей коллагена, макромолекул протеогликана переплетенных с ГК. ОА начинается с эрозии хряща, возникающего из-за дисбаланса между процессами образования и разрушения хряща. В любом случае снижается вязкость и концентрация синовиальной жидкости. Это приводит к снижению смазывающего и тампонирующего эффектов синовиальной жидкости. Наряду с воспалением, происходят реактивные процессы в субхондральной области кости, которые приводят к повреждению. Все эти изменения происходят из-за контакта клеток с хондродегенеративными энзимами, цитокинами, факторами роста, медиаторами воспаления, металлопротеиназами. Биомеханические повреждения, происходящие в суставах, играют роль как в проявлении симптомов заболевания, так и в прогрессировании заболевания.

На искусственной модели ОА у животных, полученной путем повреждения передней крестообразной связки исследовали влияние ГК на ОА. Показано, что инъекции ГК у животных с легкой степенью ОА предотвращали экспрессию металлопротеиназ-3 и ИЛ 1-бета. Однако, у животных с тяжелой степенью ОА такого эффекта не достигали.

Коленный сустав является первым суставом, на котором начинали использовать инъекции ГК и остается лидирующим по частоте введения ГК по сравнению со всеми суставами. **По данным *Kelly и Moskovitz* ГК может использоваться на всех возможных суставах: плечевой, суставы кисти, тазобедренный, ВНЧС, позвоночник, суставы стопы, голени.** Исследования проводились на ВНЧС, тазобедренном суставе, позвоночнике, крестцово-подвздошном, пястно-запястных, локтевом суставах. *Itokazu и соавторы* проводили многоцентровое исследование в Японии по использованию

Для заметок

ГК в субакромиальную сумку или в суставную впадину при периартрите плечевого сустава. **При оценке результатов после проведенных инъекций отмечено улучшение более чем на 70% по показателям боль при движении и в покое, чувствительность при пальпации.** Помимо этого, пациенты отмечали свободное движение суставов и улучшение качества жизни. Однако в этом исследовании неоднородность области инъекций, разное количество инъекций у каждого пациента и отсутствие группы контроля снижают достоверность полученных данных. **Рандомизированное исследование, проведенное *Altman и соавторами,* показало эффективность и хорошую переносимость еженедельных внутрисуставных инъекций ГК в течение 5 недель при ОА плечевого сустава с рефрактерным болевым синдромом.**

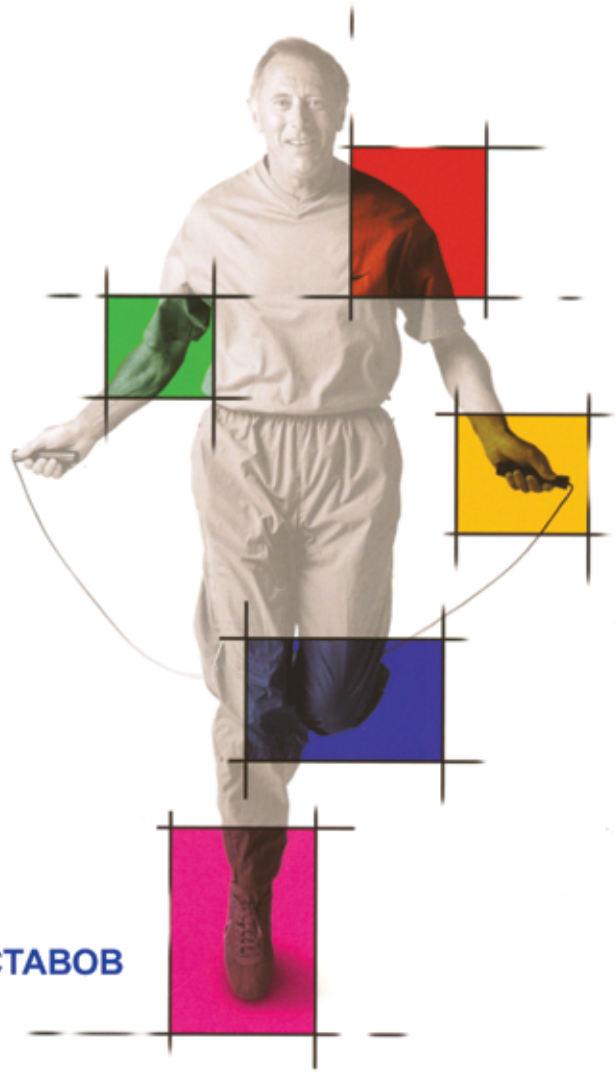
В открытом исследовании *Bragantini и соавторы* была определена эффективность ГК при ОА тазобедренного сустава. Несмотря на отсутствие контрольной группы, результаты данного исследования показали положительные результаты. Инъекции ГК в тазобедренный сустав обеспечивали достоверное снижение болевого синдрома, улучшение функционального состояния, удлинение периода безболезненной ходьбы. Однако инъекции в тазобедренный сустав требуют определенных профессиональных навков. Например, при фронтальном введении из-за риска повреждения сосудов и неровного пучка необходимо соблюдать осторожность. Некоторые авторы рекомендуют производить инъекции ГК в тазобедренный сустав под контролем УЗИ, КТ или МРТ.

Xinmin и соавторы отмечают, что инъекции ГК в суставы кроликов обеспечивали регрессию гистопатологических симптомов ОА. Согласно результатам данного исследования инъекции ГК в комплексе с артроцентезом являются более эффективными. В данный момент еще нет исследований по вопросам выбора видов ГК и их эффективности для мелких и крупных суставов. Некоторые авторы рекомендуют в ранних стадиях ОА ГК с низкой молекулярной массой, а в более поздних стадиях с высокой молекулярной массой, но эти данные не являются обоснованными.

Несмотря на множество противоположных мнений, большая часть in vitro исследований показывают положительный результат, и контролируемые in vivo исследования показали превосходство инъекций ГК при ОА коленного сустава по сравнению с плацебо. Метод лечения внутрисуставными инъекциями ГК базируется на факте, что ГК является основным компонентом экстрацелюллярного матрикса хряща и синовиальной жидкости, и благодаря своим барьерным и смазывающим свойствам улучшает сопростивляемость хряща к повреждению. Эффект гиалуронанов состоит не только в замене патологической синовиальной жидкости ГК с высокой вязкостью, но и как говорилось ранее, на мультифакторных биологических эффектах. Факторами, влияющими на результат внутрисуставных инъекций ГК, могут считаться: степень тяжести заболевания, уровень утраты хряща пораженного сустава, наличие деформаций, слабости мышц и ожирения. Для того чтобы говорить об эффективности или неэффективности назначенного лечения, необходимо провести тщательный отбор пациентов и правильно оценить все проявления заболевания.

Для заметок

НАШИ ТЕХНОЛОГИИ - ВАШЕ МАСТЕРСТВО



- **УМЕНЬШАЕТ БОЛЬ**
- **УЛУЧШАЕТ ПОДВИЖНОСТЬ СУСТАВОВ**

Название изделия медицинского назначения
Эндопротез синовиальной жидкости «Адант» в шприце 2 5 мл №1, стерильный, однократного применения.
Показания
Для симптоматического лечения при болях и ограничении подвижности суставов:

- Остеоартрит колена и болезненность в области плеча;
- Трапецевидно-пястный остеоартрит стадий I, II и III;
- Боль и ограниченная подвижность, как следствие дегенеративных и травматических изменений в других синовиальных суставах.

Примечание
Меры предосторожности по применению
при введении:
Выполнять введение препарата необходимо в строго стерильных условиях .
Приостановить лечение, если не наблюдаются симптомы улучшения в течение 3 недель применения препарата.
При скоплении синовиальной жидкости, ее необходимо удалить артроцентезом.
другие:
Избегайте введения препарата в кровеносные сосуды.
Не применяйте препарат для глаз.
Рекомендуется применять иглы размером 22-23G.
Перед применением убедитесь, что температура препарата соответствует комнатной.
Необходимо применять препарат только один раз сразу после открытия.
Необходимо выбросить неиспользованную часть препарата.

Перед применением ознакомьтесь с инструкцией по применению.

Разрешение на рекламу №3048 от 21.06.2011г.

Несовместимость: Избегайте контакта с дезинфицирующими средствами, такими как четвертичные соли аммония, включая бензалкония хлорид, или с хлоргексидином. так как они могут вызвать выпадение препарата в осадок.
Противопоказания: Повышенная чувствительность к составляющим компонентам препарата в анамнезе.
Побочные действия: В единичных случаях: проявления кожной сыпи (крапивница, зуд); отеки, покраснение, чувство тепла и тяжести, боль (проходящая боль) в месте введения; очень редко шок.
Способ применения: Рекомендуется одна внутрисуставная инъекция, один раз в неделю в течение пяти недель подряд.
Наименование завода-производителя: Meiji Seika Kaisha, Ltd. Япония.
Условия отпуска из аптек: По рецепту.

ABDIIBRAHIM
СЛУЖИТЬ МЕДИЦИНЕ И ЧЕЛОВЕЧЕСТВУ С 1912 ГОДА

Meiji

Представительство в Республике Казахстан: г. Алматы, пр. Абая, 155, оф. 37/38, тел: +7(727) 394 35 12, 266 56 09, 266 56 08, факс: +7(727) 295 29 35, e-mail: aim2004@inbox.ru

Новые иммунологические методы диагностики для совершенствования лечения системной красной волчанки

Тогизбаев Г.А.
Институт болезней суставов, кафедра ревматологии АГИУВ, г. Алматы

Системная красная волчанка (СКВ) является социально–значимым заболеванием, и приводит к ранней смертности больных. В подавляющем большинстве заболевают лица женского пола в молодом возрасте от 5 до 45 лет. Выживаемость этих больных составляет в среднем от 2 до 5 лет. При своевременной ранней диагностике и правильном активном лечении возможно увеличить продолжительность жизни больных.

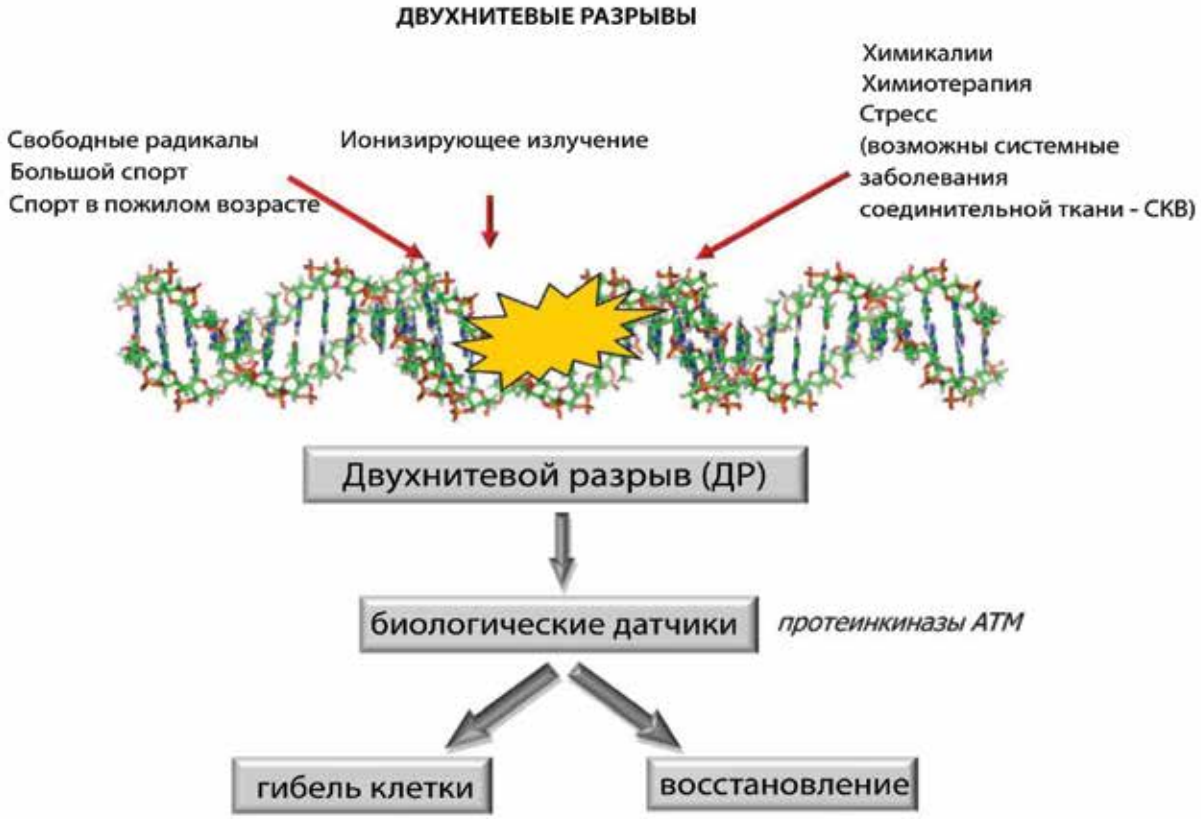
Иммунокомплексное воспаление вызывает множество видов повреждений ДНК, а ДНК считается главной мишенью при гибели клеток. Различные серьезные молекулярные повреждения ДНК, в том числе двуспиральные разрывы (далее – ДР), а также широкий спектр основных повреждений, мы, вероятней всего, связываем с системными заболеваниями соединительной ткани, а именно – с системной красной волчанкой. Двуспиральные разрывы являются наиболее токсичной формой повреждения ДНК, так как они, в конечном счете, могут привести к серьезным потерям больших фрагментов ДНК и к гибели клеток. Также немаловажную роль при СКВ играет определение характера апоптоза.

В настоящее время, несмотря на огромные возможности лабораторных исследований в диагностике системной красной волчанки, остается потребность в новых технологиях, позволяющих определить динамику эффективности современных методов лечения.

Одним из перспективных направлений иммунной коррекции аутоиммунных процессов являются, на наш взгляд, контроль разрыва двуспирального ДНК и показатели апоптоза.

Выявление двуспиральных разрывов в молекулах ДНК, а также механизмов ее восстановления является общераспространенной техникой, которая применяется с целью оценки физиологической реакции на цитотоксические вещества или на радиационное воздействие [1]. К примеру, ионизирующее излучение может вызвать в молекулах ДНК сильные молекулярные повреждения в виде двуспиральных разрывов, односпиральных разрывов, а также широкий спектр повреждений оснований. Фактически, ДР представляет собой наиболее опасную форму повреждения ДНК. Двуспиральный разрыв способен привести к сильно выраженной утрате больших фрагментов ДНК с тяжелыми последствиями для дальнейшего митоза соответствующей клетки [2]. Анализ фокуса γH2AX является перспективным маркером обнаружения разрыва двуспирального ДНК. Фосфорилирование H2AX серина 139 с помощью протеинкиназа атаксиа телангиектазиа мутирующего фермента (ATM) и атаксиа телангиектазиа и RAD3-превращающего фермента (ATP), и ДНК зависимой протеинкиназой (ДНК-ПК) индуцируют вместе двуспиральные разрывы иммунореактивные эпитопы для фосфоспецифических антител [3-5]. Данные фосфотидилинозитол-3-киназоподобное семейство киназ играет важную роль в формировании реакции на различные повреждения ДНК. В частности ATM и ДНК-ПК принимают участие в фосфорилировании H2AX, вызванным радиоактивным облучением.

Таким образом, gamma-H2AX фокус может использоваться для



оценки индукции ДР в клетках, ксенографтных опухолях [6, 7].

Выявлено, что gamma-H2AX фокус в результате двуспирального разрыва определенным методом иммунофлуоресценции является многообещающим маркером при ионизирующих облучениях, а также применением лекарств, чтобы уменьшить разрыв двуспирального ДНК у онкологических больных [8-11].

На данный момент, gamma-H2AX фокус является предпочтительным методом иммунофлуоресценции для осуществления анализов [12-14].

Для диагностики в практике и в научных исследованиях необходимы автоматические системы анализа результатов непрямой иммунофлуоресценции, основанные на клеточном уровне, которые могут повысить уровень стандартизации и экономическую эффективность [1, 12, 13, 15-19]. Чтобы избежать ошибок и искажений при исследовании, мы планируем использовать систему AKLIDES® NUK, которая на сегодняшний день является одной из лучших в мире [13, 18, 20-23].

Выявление двуспиральных разрывов ДНК при системной красной волчанке и дальнейшая коррекция терапии при этом, могут являться перспективным диагностическим маркером в ревматологии. Подобных научных работ при исследовании СКВ в настоящий момент в мире пока нет.

По статистическим данным (*Здоровье населения РК и деятельность организаций здравоохранения в 2011 году. Стат. сб. Астана, 2012)* в Республике Казахстан общая заболеваемость СКВ в 2006 г. составляла 1762 чел. (11,5 на 100 тыс.), к 2011 г. – 2568 чел. (15,6 на 100 тыс.), с динамикой прироста 45,7%, а среди женщин прирост достиг 53,4%. Анализ первичной заболеваемости СКВ выявил динамику прироста в 52,3%: число больных в 2006 г. – 237 чел. (1,5 на 100 тыс.), в 2011 г. – 361 чел.

Согласно Постановлению Правительства Республики Казахстан №2018, от 04.12.2009 г., системные поражения соединительной ткани были включены в перечень социально-значимых заболеваний, среди которых одно из первых мест по социально-экономической значимости занимает системная красная волчанка.

Заболеваемость СКВ в мире колеблется в пределах 4-250 случаев на 100 тыс. взрослого населения в год [24]. Данная болезнь встречается примерно в десять раз чаще у женщин, чем у мужчин, и более распространена у лиц африканской и азиатской рас, чем у лиц европеоидной расы.

По предварительным данным эпидемиологического международного ретроспективного исследования СКВ, проведенного в 2012 г. В России, Украине и Казахстане, уровень общей заболеваемости в Казахстане составил 20,8 (95% CI 15.6-27.3) на 100 тыс. населения и был значительно

выше, чем в России и Украине. Это связано, в основном, со значительным преобладанием (90,4%) среди пациентов СКВ в Казахстане лиц азиатской расы. Среди женщин в Республике Казахстан общая заболеваемость еще выше и составила 37,2 (95% CI 27.6-49.0) на 100 тыс. населения. Примерно 90% больных СКВ составляют женщины детородного, экономически активного возраста 25-60 лет [на стадии публикации в ведущих международных журналах – 25, 26].

Системная красная волчанка может приводить к развитию артрита, развитию люпус-нефрита с проявлениями почечной недостаточности, воспалению сердца и легких, изменениям со стороны центральной нервной системы, развитию васкулита, тяжелой кожной сыпи, а также к таким патологическим изменениям клеточного состава крови, как анемия, лейкопения и тромбоцитопения. Заболевание системной красной волчанкой сопряжено со значительной материнской и плодной патологией, включая спонтанные выкидыши, преэклампсию, внутриутробную задержку роста, гибель плода, а также преждевременные роды. Основной причиной инвалидности больных с СКВ являются органоспецифические поражения, которые неуклонно прогрессируют со временем, даже на фоне применения высоких доз стандартной терапии. В развитых странах в среднем через 3,5 года после постановки диагноза 40% больных СКВ полностью прекращают работать, – в основном, в связи с нейрокогнитивными дисфункциями и повышенной утомляемостью. К потере трудоспособности также приводят дискоидная волчанка и волчаночный нефрит.

Правительство Республики Казахстан рассматривает заболевание СКВ как социально-значимое заболевание – все препараты стандартной терапии (глюкокортикоиды, иммуносупрессанты) входят в перечень Гарантированного объема бесплатной медицинской помощи как в момент обострения заболевания (стационары), так и на амбулаторном этапе. Зачастую у пациентов СКВ заболевание прогрессирует, развивается непереносимость высоких доз кортикостероидов и цитостатиков. В течение последних 50 лет во всем мире ведется поиск ранних диагностических критериев заболевания и новых препаратов, способствующих ремиссии заболевания. Одним из них является генно-инженерный биологический препарат белимумаб (человеческие моноклональные антитела), который связывается с растворимым человеческим стимулятором В-лимфоцитов (BLyS) и ингибирует его биологическую активность. Клиническая эффективность белимумаба была доказана в ряде международных рандомизированных плацебо-контролируемых исследований (уровень доказательности А) [27-30].

В связи с этим есть необходимость определения иммунологических диагностических параметров при применении базисной терапии и последних высоких технологий в лечении больных системной красной волчанкой с целью определения индивидуальных подборов дозировок и совместимостью лекарственных средств.

Разработка новых диагностических параметров развития болезней позволит разработать эффективные способы лечения и профилактики СКВ.

Социальный эффект – увеличение выживаемости, снижение инвалидности и заболеваемости населения от СКВ.

Экономический эффект – показатели инвалидизации при СКВ остаются одними из самых высоких среди ревматических заболеваний. Ключевую роль играет и мультисистемность поражения, приводящая к полиорганной недостаточности, и молодой возраст пациентов, требующий ускоренного проведения экспертизы трудоспособности. Так, средний возраст больных СКВ к началу заболевания составляет 27,1±11,8, к моменту выхода на инвалидность – 34,0±10,4.

Курация пациентов с СКВ является экономической проблемой для здравоохранения развитых стран. Наряду с прямыми затратами, такими как дорогостоящая диагностика, комплексное медикаментозное лечение, систематическое лабораторное и инструментальное обследование с целью коррекции терапии, существенный вес обретают и непрямые затраты – снижение и утрата трудоспособности, нередко – преждевременная смерть, вторичное бесплодие и т.д. Исследования, проведенные одновременно в трех странах – США, Канаде и Великобритании показали, что прямые затраты на лечение больных СКВ практически не отличались, составляя около 5000 долл. в год на одного больного, несмотря на существенные различия в организации и финансировании систем здравоохранения этих стран. Непрямые ежегодные затраты, связанные с СКВ, могут превышать 22000 долл. на одного больного.

Разработка и совершенствование новых методов ранней диагностики и эффективной дифференциальной диагностики системных заболеваний соединительной ткани признана приоритетным направлением современной ревматологической науки. Основополагающими критериями подобных разработок является не только клиническая, но и экономическая эффективность и целесообразность. ■

Список литературы находится в редакции

Значение популяционных особенностей для ревматоидного артрита с точки зрения генетики

Падюков Л.Н., Каролинский институт, департамент ревматологии, г. Стокгольм
Тогизбаев Г.А., Институт болезней суставов, кафедра ревматологии АГИУВ, г. Алматы

Ревматоидный артрит – заболевание суставов с ярко выраженным аутоиммунным компонентом. Причиной развития ревматоидного артрита, вероятно, является взаимодействие генетических факторов и факторов среды, вызывающих тяжелые аутоиммунные реакции и поражение суставов. Несмотря на то что точного понимания этого процесса пока нет, в последние годы выявлено множество генетических факторов, связанных с предрасположенностью к ревматоидному артриту. Относительный эффект действия этих факторов различен в популяциях с различной генетической структурой и значительно варьирует между европейскими и азиатскими странами. Некоторые из факторов проявляются только в определенных популяциях, что может быть связано не только с этнической гетерогенностью, но и с существенным различием состава и амплитуды проявления факторов внешней среды в данном регионе, а также – с сочетанием как генетических, так и физиологических факторов. Цель настоящего обзора – представить и обсудить сведения о различиях в генетических факторах риска ревматоидного артрита для этнически смешанных популяций и оценить, как сочетание этих факторов для составляющих их этнических групп может быть использовано для целей диагностики, лечения и профилактики ревматоидного артрита.

Эпидемиологические исследования ревматоидного артрита

Ревматоидный артрит – тяжелое инвалидизирующее аутоиммунное заболевание суставов с плохо изученной этиологией [1]. Сравнительный анализ частоты заболеваемости в различных странах и регионах мира показывает довольно устойчивые цифры около 0,5-1% [2]. Значительная часть больных РА – женщины (соотношение 3:1), пик заболевания наступает после 50 лет [1]. Однако, репрезентативные эпидемиологические исследования проводились не во всех странах мира, поэтому и как встречаемость РА, так и популяционный уровень заболеваемости плохо изучен в большинстве развивающихся стран Азии, Африки и Южной Америки [2]. Небольшие и малопредставительные исследования, как правило не могут дать точных сведений и в лучшем случае используются при мета-анализе в сочетании с несколькими исследованиями из одного региона. Относительно представительные исследования опубликованы на материалах из некоторых европейских стран (Великобритания, Нидерланды, Швеция), США, Японии и Южной Кореи.

Несмотря на значительное число исследований, посвященных изучению влияния гормональных факторов, пока нет доказательств их большого значения в развитии РА. Однако недавнее исследование шведской популяции показало, что гендерные различия проявляются значительно меньше в старшем возрасте. Частота заболеваемости РА у мужчин и женщин в возрасте более 70 лет существенно выравнивается, достигая 2,64% у женщин и 1,32% у мужчин после 70 лет. Таким образом, на развитие РА большее влияние могут оказывать факторы, связанные с общим процессом старения, а не специфические различия в уровне половых гормонов.

Кроме того, очевидно, что в современном обществе, в связи с улучшением системы здравоохранения и уровня жизни и увеличением среднего возраста населения, число заболевших РА будет неуклонно расти. Это в недалеком будущем приведет как к увеличению общего числа больных в популяции, так и увеличит долю больных с РА в структуре заболеваемости. Многочисленные работы также подтверждают, что при развитии РА увеличивается риск сердечно-сосудистых заболеваний, что может служить причиной повышенной смертности [3]. Следует отметить, что систематического исследования эпидемиологии РА в Казахстане до сих пор не проводилось.

Клинические признаки ревматоидного артрита

Ревматоидный артрит (РА) относится к аутоиммунным ревматическим заболеваниям неизвестной этиологии, характеризующимся хроническим эрозивным артритом (синовитом) и системным поражением внутренних органов. Согласно критериям Американской лиги ревматологов (1997), диагноз РА выставляется при наличии 4 из 7 критериев, а именно – утренняя скованность по утрам в области суставов или околосуставных тканей, сохраняющаяся не менее 1 ч и существующая в течение 6 недель, артрит 3 или более суставов, артрит суставов кистей – лучезапястных, плюсне-фаланговых и проксимальных межфаланговых, симметричный артрит, ревматоидные узелки, обнаружение повышенных титров РФ или АЦЦП в сыворотке крови любым стандартизованным методом, рентгенологические изменения, типичные для РА: эрозии или околосуставной остеопороз, декальцификация кости (кисты), локализующиеся в лучезапястных суставах, суставах кистей и наиболее выраженные в клинически поражённых суставах.

Антитела против цитруллинированных антигенов: важный биомаркер ревматоидного артрита

Исследование аутоантител при ревматоидном артрите имеет давнюю историю, начиная с открытия так называемого ревматоидного фактора (РФ) – антител к IgG. Несмотря на использование РФ как одного из критериев заболевания, его диагностическая информативность оказалась не очень велика и осложнялась наличием РФ при других заболеваниях, то есть недостатком специфичности. Поэтому интерес исследователей был направлен на поиск более эффективного биомаркера, которым стали аутоантитела к циклическим цитрулинированным пептидам (анти-ЦЦП) [4]. Диагностическое значение определения этих антител оказалось настолько велико, что в настоящее время оно включено в международные критерии РА [5]. Существует значительный объем литературы, посвященный этому вопросу. Интересно, что доля больных с серопозитивным РА довольно постоянна в различных популяциях и обычно варьирует от 50 до 70%. В контексте нашего сообщения важно заметить, что влияние большинства известных факторов среды и генетических факторов было показано для серопозитивного РА, тогда как факторы риска серонегативного РА изучены сравнительно слабо [6]. Кроме того, тяжесть РА, частота эрозии и частота сердечно-сосудистых осложнений значимо выше при серопозитивном РА [1]. В связи с этим, оценка анти-ЦЦП рекомендуется для любого исследования РА [7], так как независимый анализ двух основных подгрупп заболевания – с серопозитивным и серонегативным РА способствует более высокой гомогенности исследуемых групп и, соответственно, более высокой точности анализа.

Дальнейшее развитие в этой области должны получить методы выявления антител к цитруллинированным эпитопам определенных белков-аутоантигенов – наиболее вероятных участников развития РА [8].

Генетические факторы риска развития ревматоидного артрита

Возможное наличие генетического компонента в развитии РА было замечено давно, так как заболевание нередко наблюдается у членов одной семьи; отмечается высокая конкордантность РА у однояйцевых близнецов по сравнению с двуяйцевыми близнецами. В конце 80-х годов была обнаружена ассоциация РА с вариантами антигенов гистосовместимости класса 2. В начале 90-х годов была предложена теория «общего эпитопа» (shared epitope), объясняющая ассоциацию нескольких аллелей гена HLA-DRB1 с РА схожестью аминокислотной последовательности в позициях 70-75, предположительно участвующих в распознавании гипотетического аутоантигена [9].

На протяжении более 25 лет эта теория оставалась основой теоретического обоснования аутоиммунной природы РА. В 2012 году она получила своеобразное развитие в работе международной группы исследователей [10]. Подробный анализ ассоциации аминокислотной последовательности всех антигенов гистосовместимости одновременно, основанный на полномасштабном генотипировании локуса, показал наивысшую ассоциацию РА с валином в пози-

ции 11 гена HLA-DRB1; за ней последовательно идут аминокислоты в позициях 71 и 74 того же гена. Интересно, что в этом исследовании была впервые доказана ассоциация РА с геном HLA-B, а также подтверждена ассоциация с геном HLA-DPB1, показанная ранее в нашем исследовании [11].

В начале 2000-х годов было открыта сразу два генетических фактора, ассоциированных с РА: PADI4 [12] и PTPN22 [13]. С внедрением в практику метода полногеномного сканирования и с использованием мета-анализа данных из различных популяций число открытых генетических факторов за 5 лет выросло до более чем 40 [14, 15]. Сначала наша исследовательская группа, в сотрудничестве с коллегами из США, определила локус TRAF1-C5 [16], а затем последовало открытие сразу нескольких локусов, вариации в которых связаны с РА. Наконец, в прошедшем году мы опубликовали результаты генотипирования расширенного материала из 5 стран с общим числом 13838 больных и 33742 здоровых контролей, подтвердивший прежние находки и добавивший еще 7 локусов в список генетических факторов риска РА [14].

Характерным показателем для списка генов с вариантами, ассоциированными с артритом, является их иммунологическая направленность. Абсолютное большинство этих генов отвечают за выработку цитокинов, хемокинов, рецепторов и других продуктов клеток иммунной системы человека [14]. Следует также отметить, что, за исключением гена HLA-DRB1, влияние этих генов на риск развития РА сравнительно невелико. Более того, суммарный эффект не может объяснить даже половины вариабельности в наследуемости РА, и использовать эти генетические маркеры для предсказания индивидуального риска РА невозможно [17]. Как и при других комплексных заболеваниях с множественными факторами риска, это явление известно как «потерянная наследуемость» [18] и до сих пор не имеет однозначного объяснения. Возможно, дополнительный риск возникает за счет множества неоткрытых редких вариантов генов, либо из-за взаимодействия между генами и между генами и факторами внешней среды.

Таким образом, за последние 5 лет число генетических вариантов, повышающих риск развития РА, увеличилось в несколько раз и продолжает расти. Определение этих факторов особенно интересно для выявления индивидуумов с повышенным риском заболевания и создания методов индивидуальной профилактики РА.

Факторы среды в развитии ревматоидного артрита

Долгое время считалось, что развитие РА может быть спровоцировано инфекционным процессом, так как при некоторых бактериальных заболеваниях наблюдаются осложнения в функционировании суставов. Однако до сих пор не было открыто ни одного инфекционного заболевания, которое можно было бы однозначно связать с развитием РА, а наблюдаемые осложнения только поверхностно напоминают процессы, происходящие при РА. Среди негенетических факторов, повышающих риск РА, однозначно установлено курение, точнее – употребление сигарет [19]. Несколько независимых исследований на достаточно большом материале показали повышенный риск развития РА как у курящих мужчин, так и у женщин, в различных европейских популяциях [20, 21]. Недавно проведенное исследование подтвердило его значение и для азиатских популяций [22, 23]. Существует также достоверно показанный риск РА в результате воздействия минеральной пыли (например, пыли при дроблении камня) в европейской популяции [24]. Другие факторы профессионального риска, гормональные препараты, питание, стресс и т.п. не связаны с РА так очевидно.

Ранее была исследована связь между составом микрофлоры кишечника и развитием РА [25]. Хотя зависимость между типом лечения и определенными видами бактерий наблюдается, достаточно достоверных данных о связи микрофлоры кишечника с развитием РА не получено. В последние годы возникла гипотеза о влиянии микрофлоры,

ассоциированной с пародонтитом, на аутоиммунные реакции, связанные с РА, в том числе – на развитие аутоантител к цитруллинированным белкам [6, 26].

В контексте данного обзора литературы следует подчеркнуть, что исследования последних лет продемонстрировали влияние не только самих генетических факторов, но связи между ними и действием факторов среды при развитии РА. Так, было показано, что риск раз-

вития РА у курильщиков особенно высок именно при наличии аллелей «общего эпитопа» [27, 28]. Такого рода взаимодействия приводят к нелинейному (синергическому) эффекту и могут служить хорошими предиктивными параметрами.

В целом, следует отметить, что влияние факторов окружающей среды на риск и тяжесть РА недостаточно изучено из-за трудностей сбора информации и значительным разрывом во времени между началом действия фактора и началом заболевания. Эти факторы могут иметь большое значение и являются очень интересными с точки зрения возможного снижения риска РА на популяционном уровне.

Сравнение факторов риска ревматоидного артрита в странах с контрастным популяционным составом населения

Как отмечалось выше, существует лишь небольшое число подтвержденных факторов, увеличивающих риск развития РА. Насколько эти факторы специфичны для различных популяций, есть ли различия между такими странами, как Швеция и Япония, этнический состав популяций которых существенно отличается?

В настоящее время генетические методы позволяют аналитически точно измерить параметры структуры генома и определить различия этих структур между популяциями.

Уже на первых этапах проекта HapMap были обнаружены значительные различия в частоте рекомбинаций и длине блоков сцепленности между тремя исследованными группами: европейцами, африканцами и азиатами [29]. Более поздние исследования генетической структуры подтвердили это наблюдение и, более того, показали, что существуют значимые различия между популяциями европейских стран и даже определенная гетерогенность внутри стран со значительной территорией и населением [30]. В отношении РА уже на ранних стадиях генетических исследований было установлено, что аллели гена HLA-DRB1, хотя и относятся к одной группе, но различаются по своей тонкой специфичности. Для белых европейцев наиболее характерен аллель HLA-DRB1*0401 [31], тогда как для восточных азиатов – это аллель HLA-DRB1*0405 [32]. Таким образом, хотя специфичность этих аллелей различна, их «общность» констатируется теорией «общего эпитопа» [9]. Наиболее сильный эффект в ассоциации PTPN22 у белых европейцев с аутоиммунными заболеваниями проявляет вариант R620W [13]. Было показано, однако, что минорный аллель в этой позиции практически не выявляется у азиатов [33]. Таким образом, мономорфность этого генетического варианта в странах восточной Азии практически исключает его из списка факторов риска в этих популяциях.

В 2003 году появилось сообщение из Японии об ассоциации РА с вариантами гена PADI4 [12]. С тех пор многочисленные попытки доказать ассоциацию в европейских популяциях не были достаточно успешными [34]. Объяснение этому факту приведено в нашей работе, посвященной оценке этой ассоциации в нескольких этнических группах: у белых европейцев, китайцев (хань) из Пекина, а также малайцев, китайцев и индийцев из Малайзии [35]. Эти данные показывают, что вклад варианта гена PADI4 в риск развития артрита у белых европейцев значительно меньше, чем у азиатов, и поэтому для выявления достоверной ассоциации необходимо обследование действительно больших популяций.

Сравнение эффекта генетических факторов риска РА между японской, корейской и европейской популяциями также показало наличие как общих, так и специфических компонентов [36, 37]. Однако открытие некоторых специфических для азиатского региона факторов указывает на наличие генетических вариантов, которые могут играть более важную роль именно в этих странах. Анализ популяции афроамериканцев также показал некоторые общие генетические факторы риска РА с европейцами [38].

Основной проблемой при сравнении факторов риска между популяциями является неравновесность анализируемого материала (различия в числе наблюдений) и низкая статистическая репрезентативность исследуемых групп в неевропейских популяциях. Однако, наличие мощных инструментов генетического анализа, и, как результат полногеномного сканирования, возможность использования данных о сотнях тысяч вариантов позволяет оптимистично оценивать возможности исследования контрастных и смешанных по этническому составу популяций [39].

Выводы

Несмотря на наличие широкого набора медикаментозных и физиотерапевтических средств, до сих пор не существует методов полного излечения РА, что в значительной мере объясняется недостатком знаний о механизмах болезни и о факторах риска. В настоящее время число больных в Казахстане можно оценить в 85-100 тысяч человек и, в связи с ростом числа пожилых людей, оно в ближайшем будущем будет только расти. Опыт, полученный в различных странах, показывает наличие специфических для разных популяций факторов, связанных с разницей в генетической структуре популяций и особенностями окружающей среды. Таким образом, РА является серьезной проблемой здравоохранения, поэтому изучение генетических факторов, приводящих к развитию РА, представляет собой важную область исследования, которая может дать сравнительно быстрый результат в виде рекомендаций, новых способов диагностики и лечения и даже способов широкой профилактики заболевания до начала его развития. ■

Список литературы находится в редакции

Немедикаментозные методы реабилитации больных с остеоартритами

Кушекбаева А.Е., Керимбаева А.С.
Институт болезней суставов, г. Алматы

Остеоартроз (ОА) – заболевание суставов, возникающее под влиянием комплекса внешних (механические перегрузки суставов, микротравматизация, статодинамические нарушения и другие) и внутренних факторов, приводящих к нарушению обменных процессов в суставных тканях и функциональной недостаточности хряща. ОА занимает ведущее место в структуре заболеваний опорно–двигательного аппарата (ОДА). Среди ревматических заболеваний на ОА приходится 73%. Дегенерация суставного хряща, являющаяся основным признаком болезни, выявляется у 95% лиц в возрасте 40–50 лет и в 100% среди людей старше 50 лет. Медико–социальная значимость ОА обусловлена высокой распространенностью, склонностью к быстрой инвалидизации больных.

В Институте болезней суставов нами в течение 12 месяцев наблюдались 860 пациентов с ОА суставов, принимавшие курсовые процедуры комплементарной терапии. Возраст больных составлял в среднем 67±4,8 лет. Мужчин было 230 человека, женщин – 730 соответственно. Фоновые заболевания, имевшие место (данные амбулаторных карт, выписок из истории болезней) представлены ниже:

Ишемическая болезнь сердца (ИБС) – 20%, артериальная гипертония (АГ) – 64% Ожирение 62%, сахарный диабет – 32%, хроническая патология желудочно-кишечного тракта – 41%. При физикальном осмотре отмечается нарушение функций суставов (НФС), прежде всего, по частоте поражения, коленных и тазобедренных: II степени – 63%, III степени – 22%, III-IV степени – 15%. Чаще имело место сочетанное поражение нескольких суставов (коленных, тазобедренных, кистей) – они составили более 30% среди всех пациентов.

Этим больным проводили комплементарные методы лечения: лечебная физкультура, (программа реабилитации), иглорефлексотерапия, физиолечение, массаж, мануальная терапия – остеопатия. На фоне проводимой терапии у 12% больных отмечалось повышение артериального давления (АД), они нуждались в дополнительной корректирующей терапии и наблюдении кардиолога. Совместно с врачом-диетологом и эндокринологом нами был расписан пищевой режим индивидуально для каждого пациента. Контроль проводился на основании пищевого дневника, в котором проводилась запись 1-2 раза в неделю. В течение года у 58% больных удалось стабильно снизить и удержать вес, индекс массы тела (ИМТ) – на уровне 27-29. У 30% больных не отмечался прирост ИМТ. Включение психотерапевтических методов коррекции у этих пациентов привело к значительному улучшению психического статуса с улучшением когнитивных показателей. При заполнении «Опросника качества жизни», через 1, 3, 9 и 12 месяцев, отмечалось заметное улучшение качества жизни у пациентов в виде купирования болевых симптомов, увеличение амплитуды движения, а у части пациентов (47%) – восстановление движения.

Несмотря на многочисленные методы лечения ОА, эта проблема далека от решения. Остается актуальным поиск новых результативных методов лечения и реабилитации данной категории больных. С этой целью мы применяли биомеханическую коррекцию для суставов – **ортезы.** Основной целью лечения явилось научное обоснование наружного использования для реабилитации ОА, разработка оптимальных восстановительных технологий его применения на основе изучения ответной реакции организма у лиц с остеоартрозом.

На основании клинических исследований доказано противовоспалительное и восстановительное действие вышеперечисленных методов лечения. Доказано противовоспалительное действие и корригирующий эффект на состояние антиоксидантной системы крови у больных ОА при применении иглорефлексотерапии, физиолечения с использованием карипаина. Пациенты, выполнявшие рекомендации по проведению в домашних условиях лечебную физкультуру, изменение образа жизни, снижение веса, диетотерапию, отмечают неуклонное повышение физической активности, позитивный психологический статус, стабилизацию в течении хронических фоновых заболеваний.

За период наблюдения ни у одного пациента не отмечено обострение ИБС, АГ.

Таким образом, длительный период наблюдения за пациентами с ОА, принимавших периодически курсовую немедикаментозную реабилитационную терапию, с включением в процесс диетолога, психотерапевта, показана эффективность мультидисциплинарного подхода в при остеоартрозе на стадии восстановительного лечения и реабилитации. Разработанные лечебные методики могут широко использоваться в различных лечебно-профилактических учреждениях, начиная с уровня ПМСП.

Рабочее совещание ревматологов

1–2 февраля 2013 г. в г. Алматы прошло совещание, посвященное актуальным проблемам ревматологии, в том числе современным аспектам диагностики и лечения ревматологических заболеваний. Организатором данного мероприятия выступило Общественное объединение врачей–ревматологов Казахстана.

Повестка дня данного мероприятия включала в себя немало актуальных вопросов и проблем развития ревматологической службы. Одна из тем, обсуждаемых на рабочем совещании его участниками, была посвящена пожеланиям и рекомендациям к организации и проведению постдипломного образования ревматологов республики.

В этом году при Алматинском государственном институте усовершенствования врачей была организована кафедра ревматологии. Данное событие для казахстанских ревматологов имело высокую значимость, ведь до сегодняшнего времени вопросам подготовки специалистов данной отрасли не уделялось должного внимания.

По мнению участников совещания необходимость решения данного вопроса назрела достаточно давно и с открытием кафедры ревматологии проблема с подготовкой кадров будет решена на должном уровне. В получении необходимых знаний по диагностике и лечению ревматических заболеваний нуждаются не только ревматологи, но и терапевты, кардиологи и врачи других специальностей. Вопросы ревматологии, актуальные на сегодняшний день не должны стоять особняком.

На данном мероприятии его участникам представилась возможность посетить содержательные мастер-классы по диагностике и лечению ряда ревматических заболеваний. Более того, на совещании ревматологов специалисты из разных регионов Казахстана смогли поделиться своими проблемами и обсудить некоторые организационные вопросы, которые возникают у них на местах.

Также в ходе совещания были прослушаны отчеты главных ревматологов за 2012 г., благодаря чему участники мероприятия смогли оценить уровень оказания медицинских услуг в ревматологии по отдельно взятому региону. Обсуждение данного аспекта вызвало немало дискуссий: была затронута проблема нехватки кадров и организация стационарной помощи в регионах, вопросы генно-инженерной биологической терапии.

Ситуация с распространенностью и заболеваемостью системной красной волчанкой (СКВ) в Казахстане – не менее злободневный вопрос в ревматологии. Вызывает тревогу низкая выявляемость данной болезни.

Реальную картину по распространенности СКВ показывают предварительные результаты Эпидемиологического международного многоцентрового ретроспективного наблюдательного исследования, в котором наряду с Казахстаном участвовали Россия и Украина.

Для отечественной ревматологии это первый опыт участия в научной работе, соответствующей международным стандартам, но тем не менее именно благодаря этому удалось оценить локальные данные по распространенности и заболеваемости СКВ во взрослой популяции в некоторых украинских, российских и казахстанских городах, дать анализ экономических затрат при лечении СКВ, более подробно остановиться на клинических аспектах заболевания.

Также не менее актуальными для ревматологов были вопросы, связанные с фармакоэкономикой СКВ в мире и целесообразностью внедрения технологий в ГОБМП.

Были подведены итоги обсуждения ключевых приоритетов Послания Президента Республики Казахстан – Лидера нации Нурсултана Назарбаева народу Казахстана «Стратегия «Казахстан-2050» – новый политический курс состоявшегося государства». Здоровье нации – основа нашего успешного

будущего, в которых глава государства подчеркивает важность:

- Обеспечения предоставления качественных и доступных медицинских услуг.
- Обеспечения диагностирования и лечения максимально широкого спектра болезней.
- Профилактической медицины как основного инструмента в предупреждении заболеваний, а также необходимости проведения информационно-разъяснительной работы с населением страны.
- Значения практической научно-исследовательской составляющей работы медицинских вузов, развития государственно-частного партнерства в этом направлении.

Участники рабочего совещания ревматологов вынесли Резолюцию, в которой изложили проблемные вопросы и пути их решения в целях дальнейшего развития ревматологической службы Республики Казахстан:

1. Создать отраслевую программу развития ревматологической службы с ведением скрининга населения республики на наличие РЗ.
2. Главным ревматологам внести предложения в решение вопроса, связанного с включением ряда нозологий в перечень заболеваний, подлежащих стационарзамещающей помощи (до 10 февраля 2013 г.).
3. В целях выяснения ситуации, характеризующей состояние детской ревматологии в РК, главным ревматологам проанализировать данную ситуацию на местах (до 10 февраля 2013 г.).
4. Разработать единую форму отчетности для главных специалистов с утверждением их в приказе (Общественное объединение врачей ревматологов).
5. Главным ревматологам в регионах провести анализ показателей инвалидизации (общей и первичной) от РЗ; внести предложения по критериям инвалидизации у взрослых, детей и подростков (ответственные – главные ревматологи, до 10 февраля 2013 г.) для дальнейшей работы с МСЭК.
6. С целью стандартизации лабораторной диагностики РЗ гл. ревматологам подготовить заявку на закуп оборудования аппарата иммунофлюоресценции и метода DOT, заявку на реактивы для ИФА. При этом включается следующий стандарт:

1 этап – метод непрямой иммунофлюоресценции – выявление заболеваний

2 этап – DOT-тест-полоски

3 этап – ИФА-методом – подтверждение на реактив.

7. Актуализировать вопрос о включении системной склеродермии, дерматомиозита и системных васкулитов в категорию орфанных заболеваний.
8. Разработать клинические протоколы по реабилитации РЗ взрослым и детям.
9. Включить в приказ по санаторно-курортному лечению пациентов детского и подросткового возраста с РЗ.
10. Главным ревматологам активно взаимодействовать с ревматологами, врачами ВОП и терапевтами ПМСП по правильному кодированию ревматологических заболеваний в официальной статистике РК с целью получения объективных статистических данных (постоянно).
11. Актуализировать вопрос о выполнении приказа №786 для ревматических больных в Управлениях здравоохранений регионов.
12. Управлениям здравоохранения Атырауской, Западно-Казахстанской, Карагандинской, Алматинской и Костанайской областей обратить внимание на проблему, связанную с острой нехваткой кадров врачей-ревматологов.
13. Включить системные васкулиты в отчетную форму №12.
14. Закрепить кураторство ведущих специалистов университетов и институтов над регионами по территориальному принципу.
15. Провести работу по Реализации Социального Проекта «Пропаганда ранней диагностики ревматических болезней среди населения и развитие ревматологии в Республике Казахстан» в регионах. (Главные внештатные ревматологи совместно с Управлениями здравоохранения).

IV Жыл сайынғы байқау
IV Ежегодный Конкурс

Фармацевтикалық шоқжұлдыз
Фармацевтическое Созвездие

ФС 2012

www.sozvezdie.kz

Прием заявок на участие в конкурсе с 1 сентября 2012 г. по 31 января 2013 г.

Основной спонсор:

TEVA

Нас поддержали:

Национальный центр экспертизы лекарственных средств, изделий медицинского назначения и медицинской техники

ФАРМАЦИЯ

АДФП

Ассоциация международных фармацевтических производителей в Республике Казахстан

AVE VITAE

Национальная медицинская ассоциация

Национальный медицинский холдинг

VIORTIS

Организатор: CIERTO

Генеральные информационные партнеры: Казахстанский фармацевтический вестник; Человек и Лекарство – Казахстан

Информационные партнеры:

КМЖ; MedMedia Kazakhstan; Медицинские технологии МК; Главный врач; MedNews; Издательство «Здравоохранение Казахстана»; Не болей; 03portal; Карапуз; Жәрдем; Здоровая семья; Аптекарь; академия здоровья KZ; Будь здоров!; PHARMPRICE.KZ