

Учредитель:
ООО «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)
Кайшибаева Г.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)
Тоғизбаев Г.А. (Алматы)
Тохтарова Н.Н. (Астана)
Табеева Г.Р. (Москва)

Выпускающий редактор:
Карманова Нұртолқын

Журналисты:
Гленчиева Нагима, Рахметова Айгуль,
Петрова Оксана

Технический редактор:
Орлова Светлана

Выпускающий дизайнер:
Тарадай Татьяна

Фотографы:
Юсупова Гулжанат, Судakov 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, ул. Сатпаева, 30а/3

Человек и Лекарство – Казахстан

Научно-практический
тематический журнал для врачей

№ 9 (25), 2013

Кардиология. Ревматология

Уважаемые коллеги!

*Мы рады приветствовать вас со
страниц нашего журнала «Человек и
Лекарство – Казахстан»!*

*В этом году Алматинский государ-
ственный институт усовершен-
ствования врачей отметил свой
50-летний юбилей, именно этому со-
бытию был посвящен Конгресс на тему
«Медицинское образование в условиях
глобализации рынка труда», кото-
рый состоялся 12–13 сентября 2013
года в Алматы. Мы также не обошли
стороной это грандиозное событие
и посвятили ему ряд статей.*

*Ревматические заболевания на се-
годняшний день одна из самых
актуальных проблем в казахстан-
ском здравоохранении. В интервью
нашему журналу доктор медицин-*

*ских наук, профессор, заведующая кафедрой амбулаторно-поликлинической
терапии КазНМУ им. С.Д. Асфендиярова Бакытшиолпан Габдулхакимовна
Исаева рассказывает о состоянии ревматологической науки и практики.
Также практическим врачам будут полезны международные рекомендации
для пациентов «Лечение ревматоидного артрита до достижения цели
(Treat to Target)».*

*Сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ) являются основной причиной
смерти во всем мире: ни по какой другой причине ежегодно не умирает
столько людей, сколько от ССЗ. Поэтому не ослабевает интерес ученых к
этой проблеме и количество исследований по современным методам лече-
ния таких патологий, как артериальная гипертензия, фибрилляция пред-
сердий, ишемическая болезнь сердца и др. растет.*

*Просим обратить внимание на Европейские рекомендации по инфаркту
миокарда: Третье универсальное определение инфаркта миокарда.*

*Уважаемые коллеги! Приглашаем Вас на VI Международный Конгресс
«Человек и Лекарство – Казахстан», который будет проходить в Алматы
(30-31 октября, Дом приемов «Бакиасарай») и в Шымкенте (1 ноября,
Областной театр оперы и балета).*

Желаем Вам приятного и познавательного чтения!

С уважением, Дуйсеева Гульмира

СОДЕРЖАНИЕ

ИНТЕРВЬЮ. СОБЫТИЯ. КОММЕНТАРИИ

Алматинский государственный институт усовершенствования врачей подводит итоги 50-летнего пути и строит планы на будущее.....	6
От интенсивной модернизации к конструктивной реализации!.....	10
Новая эра антикоагулянтной терапии.....	19
Ревматологов нам надо готовить массовым тиражом.....	24
Актуальные проблемы ревматологии.....	28

КЛИНИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

Мнение экспертов, обмен опытом. В фокусе – Европейские рекомендации по сердечной недостаточности: дальнейший прогресс во внедрении данных доказательной медицины.....	32
Третье универсальное определение инфаркта миокарда.....	35

АРТЕРИАЛЬНАЯ ГИПЕРТЕНЗИЯ: СОВРЕМЕННЫЙ ВЗГЛЯД

Фиксированные комбинации – большие перспективы в лечении артериальной гипертензии. <i>Атарбаева В.Ш., Джусупов А.К., Бердыханова Р.М., Имантаева Г.М., Идрисов У.А., Курманбекова Г.Ж., Танашева Г.Ш., Абдирова Т.М., Лецинская-Попова И.Е.</i>	50
Ренальная денервация при резистентной артериальной гипертензии. <i>Сулимов В.А., Родионов А.В., Светанкова А.А., Денека И.Э.</i>	56
Органопротективные свойства Нитресана у больных артериальной гипертензией. <i>Беркинбаев С.Ф., Джунусбекова Г.А., Тундыбаева М.К., Сармасаева А.М., Исабекова А.Х., Абдраимова Р.К.</i>	60
Опыт применения комбинированного препарата Кандесар Н у пациентов с артериальной гипертензией в амбулаторной практике кардиолога. <i>Фейст Л.Ж.</i>	66

ИШЕМИЧЕСКАЯ БОЛЕЗНЬ СЕРДЦА: НОВОЕ В ЛЕЧЕНИИ

Республиканский научный проект «Вектор» – эпидемиологическое исследование по выявлению пациентов с ишемической болезнью сердца в сочетании с артериальной гипертензией. <i>Джунусбекова Г.А., Жумашева З.А.</i>	69
Коронарные сосуды и гемомикроциркуляторное русло миокарда в норме и при ишемической болезни сердца. <i>Сапин М.Р., Милуков В.Е., Долгов Е.Н., Жарикова Т.С.</i>	72
Клиническая оценка препарата Тридуктан в комплексной терапии у больных с ишемической болезнью сердца (ИБС). <i>Джошибаев С., Болатбеков Б., Бегдильдаев А., Азимжанова А.У.</i>	76

КЛУБ КАРДИОЛОГОВ: ФИБРИЛЛЯЦИЯ ПРЕДСЕРДИЙ

Предсердный фиброз – морфологическая основа фибрилляции предсердий. <i>Драпкина О.М., Емельянов А.В.</i>	78
Дабигатрана этексилат (Прадакса) – препарат, открывающий новую эру антикоагулянтной терапии и предупреждения инсультов при фибрилляции предсердий. <i>Гуляев А.Е., Ерембебаева Б.А., Нургожин Т.С., Нургожина Э.О., Жаугашева С.К., Абуова Г.Т.</i>	80

НОВОСТИ ДОКАЗАТЕЛЬНОЙ МЕДИЦИНЫ

Клинический опыт применения цитопротектора триметазидин (Римекор) у лиц с коронарной патологией. Атарбаева В.Ш., Имантаева Г.М., Бердыханова Р.М., Пастухова Л.Г., Абдирова Т.М., Мухамеджанова М.Г., Бисенова С.К.....	85
Метаболические нарушения в практике кардиолога: ожирение, метаболический синдром и сахарный диабет. Мамедов М.Н.	90
Влияние на дезагрегационную активность тромбоцитов оригинального и дженерического препаратов клопидогрела: результаты рандомизированного сравнительного перекрестного исследования. Якусевич В.В., Петроченко А.С., Симонов В.С., Левишин Н.Ю., Деев А.Д.	94

ОБЗОРЫ

Заболеваемость подагрой в Республике Казахстан. Хабижанова В.Б.	102
Лечение нарушений сердечного ритма у пациентов с недостаточностью кровообращения. Гиляров М.Ю., Сулимов В.А.	105
Зофеноприл – особое положение среди ингибиторов АПФ и перспективы расширения клинического использования (обзор литературы и фармакоэкономический анализ). Нургожин Т.С., Гуляев А.Е., Ермекбаева Б.А., Абуова Г.Т., Нургожина Э.О., Жаугашиева А.Т.	110
Алгоритм диагностики и лечения больных с болью в грудной клетке и нормальной коронарной ангиограммой (кардиальным синдромом Х). Лупанов В.П.	118
Эндотелиальная дисфункция: что необходимо знать практическому врачу? Лишневская В.Ю.	123
Тромбоз левого предсердия у больных с ревматическими митральными пороками. Каверин Н.Д., Хрусталева О.А., Каверин Д.В.	126
Применение магния (Магнерот) в лечении сосудистых заболеваний. Чуканова Е.И.	130

КЛУБ РЕВМАТОЛОГОВ: АРТРИТЫ – НОВОЕ В ЛЕЧЕНИИ

Российская версия международных рекомендаций для пациентов «Лечение ревматоидного артрита до достижения цели (Treat to Target)». Орлова Е.В., Каратеев Д.Е., Булгакова Н.А.	134
Интерлейкин-6 – зависимые эффекты в патогенезе и терапии ювенильного артрита. Никишина И.П.	142

КЛИНИЧЕСКАЯ ФАРМАКОЛОГИЯ: НОВОСТИ И ПЕРСПЕКТИВЫ

Особенности клинической фармакологии сартанов. Косарев В.В., Бабанов С.А.	149
Обзор безопасности применения препаратов ацетилсалициловой кислоты в профилактике сердечно-сосудистых событий с точки зрения доказательной медицины. Пичхадзе Г.М., Джунусбекова Г.А., Кипшиакбаев Р.	156

НОВОСТИ.....	160
--------------	-----

Алматинский государственный институт усовершенствования врачей подводит итоги 50-летнего пути и строит планы на будущее

Алматинский государственный институт усовершенствования врачей провел 12–13 сентября Международный конгресс «Медицинское образование в условиях глобализации рынка труда», посвященный празднованию 50-летнего юбилея института. Масштабы форума, проведенного при поддержке Министерства здравоохранения РК, впечатляют. В течение двух дней было проведено 22 секционных заседания, 36 семинаров, 12 мастер-классов. В их работе приняли участие свыше пятидесяти специалистов различных отраслей медицины из 30 стран ближнего и дальнего зарубежья, известные ученые и врачи нашей страны.



Юбилей как возможность расширить сотрудничество

В числе гостей алматинского конгресса – представительная делегация ученых из Германии. Это ведущие специалисты Университета им. Гумбольдта, медицинского комплекса Шарите (Берлин) – Кнебель Фабиан, руководитель лаборатории эхокардиографии и отделения интенсивной терапии, Ойген Файст, заведующий отделом клиники ревматологии и клинической иммунологии, Хармс Лутц, руководитель центра нейроиммунологии, профессор Дирк Роггенбук, руководитель кафедры молекулярной диагности-

ки и контроля качества университета Лаузиц. Германские специалисты провели интересные презентации в ходе секционных заседаний и семинаров, а также мастер-классы для казахстанских врачей.

В числе зарубежных гостей также известные личности, как Керн Улофсон, руководитель детского отделения Датского эпилептологического центра, Аманда Вилфорд, менеджер международных учебных программ Академии CAE Healthcare (Великобритания), Филиппо Бартоцциони, профессор Римского католического университета и др.

Очень мощно была представлена

на форуме российская медицинская наука. В работе конгресса приняли участие более двадцати маститых ученых из России. Профессор Сергей Викторович Смердин, директор российского НИИ фтизиопульмонологии, заслуженный врач РФ, профессор Лариса Константиновна Машетова, ректор Российской государственной медицинской академии последипломного образования, академик РАМН. Беларусь на юбилейном конгрессе представлял член-корреспондент НАН Беларуси, проректора Белорусской медицинской академии последипломного образования Юрий Михайлович Гаин.

Со многими из приглашенных гостей АГИУВ уже имеет опыт сотрудничества, – рассказывает ректор Алматинского государственного института усовершенствования врачей, д.м.н., профессор Г.А. Тогизбаев, – Для каждой специальности мы подбираем лучший мировой опыт преподавания, и приглашаем специалистов из зарубежных клиник для чтения лекций нашим врачам. Так, достигнуты договоренности о совместном обучении наших слушателей преподавателями АГИУВ и немецкой клиники Шарите. Такое обучение уже успешно проходят казахстанские ревматологи. Но у этой клиники есть хороший опыт и в области кардиологии, неврологии, молекулярной диагностики и другим клиническим специальностям, и мы хотим использовать его в будущем. Схема такая: сначала обучим в немецкой клинике преподавателей АГИУВ, а затем пригласим зарубежных коллег в качестве визитинг-лекторов к нам в институт. После этого можно будет переходить к самостоятельной работе по освоенным ими новейшим методикам преподавания этих дисциплин. К примеру, мы намеряем реализовать совместный пилотный проект по обучению эхокардиографии и неврологических болезней.

Таким образом, планирует руководство института-юбилера, удастся расширить и «научную составляющую» своей деятельности. Ведь в результате международных

контактов, которые значительно расширились за дни работы конгресса, у наших ученых появилась возможность для углубления своих научных исследований, они смогут публиковаться в авторитетных научных изданиях, выйдут на прямые контакты со своими коллегами из-за рубежа – ведущими учеными известных европейских, российских и других клиник.

Профессора и преподаватели АГИУВ сегодня имеют возможность обучаться на базе лучших зарубежных университетов и клиник наших партнеров, что стало возможным благодаря взвешенному и рациональному подходу Министерства к обучению за рубежом, смысл которого – обучить, в первую очередь, тех, кто сможет передать свои знания другим, подчеркивает профессор Тогизбаев. В итоге за эти годы мы накопили богатейший опыт в обучении врачей различного профиля.

Юбилей как повод подвести итоги

Наш институт вот уже полвека предоставляет услуги последиplomного образования всему врачебному корпусу страны, и за эти годы из его стен вышло более четырехсот тысяч высококвалифицированных специалистов здравоохранения, профессионалов своего дела, – рассказывает ректор института, – Алматинский государственный институт усовершенствования врачей создавался с целью повышения профессиональ-

ного уровня врачей. В момент создания института и еще долгие годы, вплоть до развала Союза, он находился в ведении Минздрава СССР. По тем временам это означало, что он имел особый статус, что, естественно, накладывало особую ответственность на коллектив. Еще с советских времен наш институт входил в число лидеров, был в первой тройке, составляя достойную конкуренцию своим коллегам из России и Беларуси. От этой традиции мы не намерены отступать.

Профессорско-преподавательский состав АГИУВ сегодня представлен ведущими учеными, докторами и кандидатами медицинских наук, специалистами высшей категории, практикующими врачами, имеющими большой клинический опыт. Более 70 процентов ППС имеют различные научные степени. В штате АГИУВ работают два академика НАН РК.

Как видите, это высокопрофессиональный, с высоким научным потенциалом коллектив. Ему по плечу, на мой взгляд, любая задача, надо только создать необходимые условия. Сейчас мы акцентируем внимание на изучение преподавателями английского языка, без этого ни о каких международных контактах, совместной научной деятельности с зарубежными партнерами речи не может идти. Таким образом, мы намеряемся значительно усилить научную составляющую нашей деятельности.



Юбилей как повод наметить планы на будущее

Государственная программа развития здравоохранения «Саламатты Қазақстан» ставит перед нами новые задачи, – продолжает знакомство с сегодняшним и завтрашним днем института-юбилера ректор АГИУВ, профессор Г.А. Тогизбаев. Сегодня в системе медицинского образования многое меняется, в первую очередь, речь идет о переходе на накопительную систему повышения квалификации, росте профессиональной компетенции наших врачей. К оценке знаний все активнее привлекаются профессиональные ассоциации. Меняется и образовательный процесс – уже в ближайшее время обычными станут модульные циклы и курсы, дистанционные обучающие технологии.

Таким образом, мы хотим значительно расширить спектр наших образовательных услуг. Сегодня в нашем вузе ведется подготовка медицинских работников по 63 специальностям, и здесь многое зависит от того, имеется ли по каждой из них специализированная кафедра. Наличие кафедры означает концентрацию еще больших научных и организационных сил на выбранной тематике, увеличение числа подготовленных специалистов, расширение и углубление научных исследований в этом направлении. На данный момент в АГИУВ существует 33 кафедры и пять курсов, и уже очевидно, что институту «тесно» в этих рамках, надо увеличивать число кафедр, с тем, чтобы дать импульс развитию новых специальностей.

Оптимизация существующих кафедр, безусловно, требование

чая детскую гематологию, где будут обучаться специалисты по трансплантации костного мозга и другим современным технологиям.

В итоге всех этих преобразований мы намереваемся добиться хорошего качества последилового обучения медицинских работников Казахстана, вести его в ногу со временем, соответствуя государственным стандартам в сфере образования и лучшему мировому опыту, – делится планами на будущее вуза-ветерана его нынешний руководитель. – В новом названии вуза не случайно появилось словосочетание «непрерывное образование». Темп жизни сегодня такой, что врач должен учиться постоянно, каждые три-четыре года в мире появляются новые технологии лечения и диагностики заболеваний, внедряются более эффективные лекарственные препараты, и обо всем этом он должен знать. Даже периодическое переобучение врачей не закроет этой брешы, если он сам не будет активно этим интересоваться. А наша задача, как обучающей структуры – создать врачу-практику максимально удобные условия для такого непрерывного образования. Для этого мы внедряем новые формы обучения, делаем акценты на практическую деятельность врача. Сейчас главная идеология Министерства здравоохранения Казахстана – проведение краткосрочных модульных программ обучения. Мы не можем оторвать специалиста от дел на 2-3-4 месяца, да в этом и нет особой необходимости. Мировая практика показывает эффективность накопительной системы образования – это участие в конференциях, конгрессах, симпозиумах, семинарах, мастер-классах, по результатам чего врач накапливает баллы для прохождения аттестации. В программу юбилейного конгресса мы включили такие обучающие семинары, и, судя по отзывам участников, они дали много новой и нужной им в повседневной деятельности информации. Для осуществления этой благородной миссии наш институт был создан 50 лет назад, ее мы будем исполнять и дальше.



В год 50-летнего юбилея ведущее учебное заведение нашей страны в области подготовки и переподготовки врачебных кадров ждут большие перемены.

До конца года мы планируем переименоваться в АО «Казахский медицинский университет непрерывного образования», – делится планами наш собеседник. – КазМУНО станет ведущим вузом в непрерывном образовании медицинских работников страны. В скором времени мы планируем создать новые кафедры, это будут кафедра питания, паллиативной помощи с геронтологией, трансплантологии, функциональной диагностики и

времени. Например, в институте есть кафедра терапии с курсом нефрологии, пульмонологии и гастроэнтерологии. Но ведь каждый из этих курсов, считают реформаторы, имеет право на «самостоятельную жизнь»! Каждый из них занимается изучением актуальнейших проблем современного здравоохранения. Вот для таких специальностей и создаются здесь новые самостоятельные кафедры. Так, раньше не была выделена в отдельную дисциплину неонатология, а сейчас она просто жизненно необходима из-за проблем с младенческой смертностью. В будущем планируется открыть также кафедру гематологии, вклю-

Подготовила Нагима ТЛЕНЧИЕВА

НАУЧНО–ПРАКТИЧЕСКИЙ ТЕМАТИЧЕСКИЙ ЖУРНАЛ «ЧЕЛОВЕК И ЛЕКАРСТВО – КАЗАХСТАН»*

ТЕМАТИЧЕСКОЕ ИЗДАНИЕ ДЛЯ ПРАКТИКУЮЩИХ ВРАЧЕЙ

Победитель IV Ежегодного конкурса «Фармацевтическое Созвездие–2012» в номинации «Научно–медицинский журнал 2012 года».

Журнал имеет практическую направленность и публикует статьи ведущих специалистов Казахстана и СНГ, лидеров мнения, освещающих актуальные проблемы клиники, диагностики и лечения широкого круга нозологий, оптимальные на сегодняшний день алгоритмы диагностики и терапии внутренних болезней.



Лучший научно-медицинский журнал 2012 года

ИЗДАНИЯ 2013 ГОДА:

АПТЕКИ КАЗАХСТАНА (1 журнал/квартал)
КАРДИОЛОГИЯ. РЕВМАТОЛОГИЯ (2 журнала/год)
ГАСТРОЭНТЕРОЛОГИЯ. ГЕПАТОЛОГИЯ (2 журнала/год)
НЕВРОЛОГИЯ. ПСИХИАТРИЯ (2 журнала/год)
ЭНДОКРИНОЛОГИЯ. ТИРЕОДОЛОГИЯ (2 журнала/год)
ПУЛЬМОНОЛОГИЯ. АЛЛЕРГОЛОГИЯ (2 журнала/год)
ПЕДИАТРИЯ (2 журнала/год)
УРОЛОГИЯ (2 журнала/год)
ДЕРМАТОЛОГИЯ. ВЕНЕРОЛОГИЯ (1 журнал/год)

* Журнал зарегистрирован в Министерстве связи и информации РК. Свидетельство №12055–Ж

От интенсивной модернизации к конструктивной реализации!



Минувшим летом в Алматы прошел V Конгресс кардиологов Казахстана. Особенностью данного мероприятия было то, что конгресс проходил совместно с III Съездом терапевтов РК. Участие в форуме специалистов различных сфер медицины свидетельствовало о важности междисциплинарного подхода к лечению терапевтических проблем в кардиологии. В работе III Съезда терапевтов, V Конгресса кардиологов Республики Казахстан приняли участие более 500 делегатов из дальнего и ближнего зарубежья, всех регионов Казахстана. Организаторами форума выступили: Министерство здравоохранения Республики Казахстан, «Научно-исследовательский институт кардиологии и внутренних болезней» МЗ РК, Ассоциация кардиологов РК, Ассоциация терапевтов РК.

Конгресс стал самым масштабным национальным научным форумом специалистов, работающих в сфере кардиологии и смежных областях медицины. В последние годы интерес к конгрессу и число участников постоянно увеличивается. В 2013 г. высокий научный и образовательный уровень настоящего форуму обеспечило участие в нем приглашенных гостей – консула Европейского общества кардиологов Ф. Косентино, сотрудника по особым поручениям Европейского общества кардиологов М. Вийгмаа, экс-президента Турецкого общества кардиологов О. Эрген, вице-президента Российского научного медицинского общества терапевтов Г.П. Арутюнова, ведущих ученых из дальнего зарубежья (Японии, Германии, Турции, Чехии, Италии, Испании), СНГ (России, Белоруссии, Кыргызстана, Узбекистана, Украины), руководителей подразделений здравоохранения всех регионов Республики Казахстан.

В приветственном обращении министра здравоохранения С.З. Каирбековой подчеркивается,

что проведение такого масштабного мероприятия способствует реализации государственной политики модернизации здравоохранения и призвано содействовать «повышению уровня доступности и качества услуг здравоохранения, приближения их к стандартам, принятым в развитых странах мира».

Как отметил в своей приветственной речи к участникам форума президент Ассоциации кардиологов РК, директор НИИ Кардиологии и внутренних болезней МЗ РК профессор С.Ф. Беркинбаев, в последние годы в стране сложилась благоприятная ситуация в отношении развития кардиологической помощи населению. Благодаря реализации государственной программы «Саламатты Қазақстан на 2011-2015 годы» заметно улучшилось финансирование и материально-техническое оснащение практического здравоохранения, большое внимание уделяется профилактическому направлению и здоровому образу жизни. Появилась тенденция к снижению смертности от сердечно-сосудистых заболеваний, что будет способствовать увеличению ожидаемой продолжительности жизни.

Торжественную часть завершила церемония награждения ведущих ученых и специалистов почетными знаками «Ақ жүрек» и «Раушан».

Научная программа форума включала пленарное заседание, сателлитные симпозиумы секционных заседаний, 12 мастер-классов, стендовые доклады. Программа форума отражала последние достижения в профилактике и лечении сердечно-сосудистых заболеваний, наиболее актуальные проблемы медицинской науки и практики.

Кардиологическая тематика заняла приоритетное место в про-

грамме объединенного форума – III Съезда терапевтов и V Конгресса кардиологов.

На пленарном заседании советник министра здравоохранения РК Р.К. Кабыкенова представила анализ текущей ситуации, который показал, что, благодаря своевременному принятию комплекса эффективных мер в рамках программы «Саламатты Қазақстан», увеличивается ожидаемая продолжительность жизни, а смертность от болезней системы кровообращения, занимающая первое место среди основных причин смертности населения, имеет тенденцию к снижению. Так, показатель смертности по республике за 3 года снизился на 37%; в 2012 г. на 18,7%, в сравнении с 2011 г.

Настоящий прорыв наблюдается в казахстанской кардиохирургии: в 2012 г. в Казахстане проведено 48 536 кардиохирургических операций, из них операций на открытом сердце взрослому населению – на 49,9% больше, чем в 2011 г. Кроме того, 2386 операций проведено детям. Также увеличилось число интервенционных вмешательств (коронароангиография и стентирование).

Успешно функционирует открытый в Астане по поручению Главы государства Национальный научный кардиохирургический центр мирового уровня, где проводятся уникальные научные исследования и операции. Здесь проведено более 2 тыс. кардиохирургических вмешательств. С открытием центра, а также на базе Национального научного медицинского центра стало возможным использовать уникальную технологию по пересадке искусственного левого желудочка. Кроме того, впервые была проведена пересадка донорского сердца.

Одной из главных проблем в казахстанской кардиологии является острый коронарный синдром (инфаркт), который чаще всего случается неожиданно, больному необходимо оказывать помощь экстренно. Сейчас у нас в стране работают 37 ангиографов.

В республике функционирует 20 консультных центров, в текущем году планируется организация еще 28.

Раушан Кабыкеновна также осветила основные стратегические направления и приоритеты по совершенствованию кардиологической помощи в республике.

В целом же, программа «Саламатты Қазақстан» делает упор на усиление амбулаторного звена кардиослужбы. Это



позволит предоставить большей части потенциальных кардиологических пациентов качественную и профессиональную медицинскую помощь на начальных этапах развития заболеваний, т.е. акцент сделан на амбулаторное звено кардиологической службы, поскольку 90% больных сердечно-сосудистыми заболеваниями лечатся в поликлиниках.

Важнейшим направлением в развитии национального здравоохранения является совершенствование первичной медико-санитарной помощи (ПМСП), основные парадигмы которой были разработаны и рекомендованы Международной конференцией ВОЗ в 1978 г. в Алма-Ате.

О том, что система ПМСП улучшает показатели здоровья населения при меньших финансовых затратах и растет удовлетворенность пациентов медицинскими услугами, рассказал

профессор Н.Т. Джайнакбаев (ректор КРМУ, г. Алматы, РК). Нурлан Темирбекович подчеркнул, что совершенствование и реформы ПМСП могут осуществляться в направлении развития общей врачебной практики (ОВП), а врач ОВП – главный координатор службы ПМСП.

Доклад, представленный Президентом общества кардиологов Эстонии, членом правления Европейского общества по лечению гипертензии профессором М. Вийгимаа (г. Таллин, Эстония) вызвал неподдельный интерес участников форума в связи с большой актуальностью и практической значимостью излагаемой проблемы.

Ввиду низкой эффективности терапии одним препаратом (монотерапии), порядка 50-60%, для адекватного контроля АД приходится назначать больному от двух до четырех препаратов, что резко

уменьшает желание больного лечиться. Докладчик указал, что один из наиболее оптимальных путей решения этой проблемы – назначение фиксированных комбинаций антигипертензивных препаратов.

Комбинированная терапия имеет огромное значение в достижении целевого уровня АД у больных АГ. Назначение больным АГ комбинированной терапии, как известно, позволяет добиться наибольшего антигипертензивного эффекта при улучшении профиля переносимости, способствует лучшему выполнению больным врачебных рекомендаций (использование фиксированных комбинаций) и, что является наиболее важным, приводит к существенному снижению риска развития осложнений.

Докладчик рассказал о влиянии препарата Логимакс на уровень артериального давления, гипертрофию миокарда левого желудочка, толщину комплекса интима-медиа сонных артерий и дисфункцию эндотелия у пациентов с эссенциальной артериальной гипертензией. Изучение антигипертензивной эффективности и органопротективных свойств фиксированной комбинации Логимакс (фелодипин 5 мг/метопролола сукцинат 47,5 мг) у больных эссенци-



альной артериальной гипертензией 2–3-й степени позволило спикеру сделать заключение о том, что Логимакс обладает высокой антигипертензивной эффективностью и органопротективными свойствами.

Существует тесная связь между патологией почек и патологией сердца, сердечно-сосудистыми заболе-

ваниями. Чем ниже скорость клубочковой фильтрации у пациентов в общей популяции, тем выше и уровень смертности, и уровень сердечно-сосудистых осложнений. Причем по сравнению с базовым уровнем в общей популяции, частота этих осложнений на ранних стадиях хронической болезни почек увеличивается в разы, а на поздних стадиях ХБП – в десятки раз.

Связь патологии почек и патологии сердечно-сосудистой признана всеми, в том числе и рекомендациями Российского медицинского общества по артериальной гипертензии



и Научного общества кардиологов. Поражение почек является критерием стратификации риска при сердечно-сосудистой патологии.

Какова же классификация хронической болезни почек? Есть несколько классификаций ХБП. Профессор А.М. Есаян (заведующий кафедрой нефрологии и диализа факультета ФПО СПбГМУ им. акад. И.П. Павлова г. Санкт-Петербург, РФ) познакомил участников форума с обновленными рекомендациями по классификации, оценке прогрессирования и принципам нефропротекции при хронической болезни почек «KDIGO 2012».

Нефропротективная терапия является одновременно кардиопротективной, и позволяет как замедлить прогрессирование патологии почек, так и развитие сердечно-сосудистой патологии.

Актуальность использования нефропротективных стратегий обусловлена возрастающей распространенностью хронической болезни почек у больных артериальной гипертензией и сахарным диабетом, возможностью замедления прогрессирования нефропатии при ее своевременном выявлении.

Как известно, сахарный диабет – эндокринологический спутник кардиологических заболеваний. Нет сомнений, что наличие СД и даже просто инсулинорезистентности предрасполагает к развитию ХСН, причем в максимальной степени уве-

личение риска отмечается у женщин. Сочетание ХСН с СД усугубляет неблагоприятный прогноз пациентов. Поэтому успешное лечение пациентов с СД и его осложнениями позволяет существенно уменьшать риск развития ХСН. Франческо Косентино отметил важность контроля уровня гликемии с использованием препаратов, улучшающих чувствительность тканей к инсулину.

В настоящее время одной из главных задач управления СД является замедление или прекращение развития макрососудистых осложнений и связанных с ними сердечно-сосудистых событий. Метаболические отклонения, связанные с СД, такие как гипергликемия, инсулинорезистентность, дислипидемия, окислительный стресс, вызывают молекулярные изменения, которые приводят к эндотелиальной дисфункции и на-

рушениям в системе гемостаза и, как следствие, к развитию и прогрессированию атеросклероза и сердечно-сосудистым осложнениям.

Почему гипогликемическая терапия менее эффективна при сердечно-сосудистых осложнениях, чем ожидаемая? На этот вопрос ответил Консул Европейского общества кардиологов в своей презентации.

Профессор Г.П. Арутюнов (ГОУ ВПО РГМУ Росгортздрава, г. Москва, РФ) поздравил гостей форума с созданием Евразийской ассоциации терапевтов, куда вошли ведущие эксперты 10 стран, в т.ч. и Республи-

ки и лечения недостаточности кровообращения». Докладчик обратил внимание на трудности и ошибки в тактике ведения больных с ХСН на амбулаторном этапе. В завершение выступления Григорий Павлович сказал, что «такие лекции должны носить некоммерческий характер – это самое главное. Врачи должны говорить открыто то, что видят, реальные результаты – это очень важно. Самое главное, когда мы говорим о наших пациентах, наших ошибках и ошибках наших пациентов, мы должны очень хорошо понимать, что знания и умения мы получаем в



ки Казахстан. Члены Ассоциации подписали Протокол намерений о совместных действиях – борьбе за здоровый образ жизни, профилактики основных заболеваний и т.д. Григорий Павлович презентовал объединяющий 10 стран орган – «Евразийский журнал внутренней медицины». В редакционную коллегию вошли руководители Европейской ассоциации терапевтов, Международной ассоциации терапевтов, Обществ терапевтов и кардиологов разных стран, руководители НИИ и т.д.

Спикер выразил благодарность Р.К. Кабыкеновой и С.Ф. Беркинбаеву за содействие в организации Евразийской ассоциации и журнала «Евразийский журнал внутренней медицины».

Затем профессор Г.П. Арутюнов перешел к презентации доклада «Современные аспекты диагности-

процессе клинической практики, в процессе наших конференций. Они будут только тогда востребованы, когда пациент нас слышит и понимает, зачем он должен принимать препараты, и он привержен лечению».

Доклад профессора Л.Г. Воронкова «Блокада рецепторов ангиотензина в кардиоваскулярной медицине» (ГУ «ННЦ «Институт кардиологии им. Н.Д. Стражеско» НАМН Украины») был посвящен принципам селективной блокады минералокортикоидных рецепторов в кардиоваскулярной медицине. Докладчик остановился на роли альдостерона в организме, его влиянии на активацию минералокортикоидных рецепторов и дисфункцию эндотелия, воспаление сосудистой стенки, ремоделирование сосудов, вазоконстрикцию, увеличение сосудистого тонуса, вегетативный дисбаланс.

В результате вышеописанных процессов развиваются АГ, атеросклероз, инфаркт миокарда, сердечная недостаточность. Выживаемость больных с ИМ в зависимости от уровня альдостерона крови зависит не только от уровня альдостерона, но и от степени активности минералокортикоидных рецепторов.

Что касается роли блокады минералокортикоидных рецепторов при сердечно-сосудистой патологии, то она доказанно снижает риск фатальных аритмий, внезапной сердечной смерти, ремоделирования сердца, блокирует системные механизмы прогрессирования СН, обеспечивает лучшую регуляцию периферического кровотока.

Завершил пленарное заседание профессор Ардашев А.В. (заведующий отделением рентгенохирургических методов диагностики и лечения сложных нарушений ритма сердца ФНКИЦ ФМБА РФ, г. Москва, РФ) сообщением, посвященным внезапной сердечной смерти.

Внезапная сердечная смерть (ВСС) является одной из важнейших проблем здравоохранения. Согласно данным эпидемиологических исследований, только в России от внезапной сердечной смерти ежегодно умирает 200-250 тыс. человек.

До настоящего времени не существовало общепринятых клинических рекомендаций по данному разделу как в Америке, так и в Европе. Определенным образом этот пробел восполняли рекомендации по лечению пациентов с желудочковыми нарушениями ритма сердца.

Докладчик познакомил гостей форума с Документом, подготовленным российскими специалистами на основе современных достижений российских и зарубежных авторов, где систематизированы вопросы прогнозирования риска и предотвращения ВСС у различных категорий пациентов и групп населения.

В основу настоящих рекомендаций легло представление об основных и второстепенных факторах риска ВСС. Эти факторы и представляют собой основную терапевтическую мишень для предотвращения внезапной смерти.

Нет сомнения, рекомендации позволяют широкому кругу врачей (терапевтам и кардиологам, кардио- и рентгенохирургам, реаниматологам, клиницистам и специалистам амбулаторного звена) в повседневной клинической практике выявлять факторы риска ВСС и разрабатывать наиболее оптимальную программу по ее предотвращению в каждом конкретном клиническом случае.

Спикер отметил, что обсуждение проекта рекомендаций получило большой резонанс в широких медицинских кругах как в России, так и за рубежом. На сегодняшний день Рекомендациям придан официальный статус – Национальные рекомендации.

Андрей Вячеславович выразил надежду, что настоящие рекомендации, разработанные при активном участии специалистов ФНЦ ФМБА России, станут одним из этапов создания и реализации в кратчайшие сроки эффективной программы профилактики внезапной сердечной смерти не только в России.

Далее делегаты форума продолжили работу на спутниковых симпозиумах.

Сердечно-сосудистые заболевания уже на протяжении многих десятилетий являются главной причиной смертности и одной из основных причин высокой заболеваемости в большинстве стран мира. Особенно важно отметить, что именно заболевания сердца и сосудов доминируют среди причин, обуславливающих высокую смертность людей трудоспособного возраста. В связи с этим сегодня особенно актуальны вопросы информационного обеспечения и повышения квалификации врачей в области лечения, профилактики, диагностики и реабилитации сердечно-сосудистых заболеваний. Современный врач для поддержания и пополнения своих знаний должен заниматься непрерывным профессиональным совершенствованием. Существует множество способов непрерывного образования — на конгрессах и симпозиумах, на курсах повышения квалификации, на стажировках в ведущих специализированных учреждениях. Однако

главным источником информации для специалиста на сегодняшний день остаются регулярно обновляемые руководства. Преимуществом современных высококачественных руководств является обобщенная научно обоснованная (достоверная) информация и возможность ознакомиться с передовыми достижениями современной науки и клинической практики.

О том, как разрабатываются рекомендации Европейского общества кардиологов с участниками форума поделился Ф. Косентино: «Основная миссия Европейского общества кардиологов – увеличение продолжительности и улучшение качества

жизни увеличилась за этот период в среднем на 10 лет, то на 60% это произошло благодаря развитию кардиологии. Однако сердечно-сосудистые заболевания остаются самой частой причиной смертности и инвалидизации в странах Западной Европы и станут основной причиной смертности к 2020 г. во всем мире. Кардиологи пока еще не добились успеха в устранении сердечно-сосудистых заболеваний, а лишь смогли увеличить продолжительность жизни пациентов. Даже это, вне всякого сомнения, имеет исключительную важность, но совершенно ясно, что нам необходимо еще многое узнать о сердечно-сосудистых заболеваниях».



жизни населения Европы за счет снижения распространенности сердечно-сосудистых заболеваний. Для этого Европейское общество кардиологов взяло на себя ответственность за обучение кардиологов и распространение знаний (посредством организации конгрессов), за разработку рекомендаций, докладов, а также за подготовку руководства по кардиологии. За последние 50 лет кардиология достигла огромных успехов, более значительных, чем во всех остальных областях медицины, вместе взятых, и если продолжитель-

ях, и прежде всего понять их патогенез, а также усовершенствовать диагностические методы. Огромный прогресс в области диагностики в сочетании с новыми биологическими тестами, особенно основанными на анализе генома и протеомики, позволяет точнее ставить диагноз, но и требует качественно нового уровня знаний, и представление их является одной из задач, стоящих перед новым изданием руководства «The ESC Textbook of Cardiovascular Medicine».

Кроме того, быстро меняются принципы ведения пациентов, от



сбора анамнеза до анализа возрастных изменений и контролируемых аспектов заболевания, и это также нашло глубокое отражение в руководстве. Всё более популярным становится спорт, не в последнюю очередь в связи с его важной ролью в профилактике заболеваний.

Новые разделы вводятся как дополнение к расширенным и дополненным разделам старого издания в соответствии с новейшими целями и задачами Европейского общества кардиологов.

Мы уверены, что Рекомендации станут заметной вехой в развитии кардиологии в Европе и за ее пределами».

Современную кардиологию невозможно представить без диуретиков. В настоящее время диуретики занимают ведущее место в лечении сердечной недостаточности и артериальной гипертензии различной этиологии.

Профессор Г.П. Арутюнов не только представил современный клинический портрет больного, страдающего недостаточностью кровообращения, но и дал практические рекомендации врачам когда и какие мочегонные препараты должны появиться в схеме лечения недостаточности кровообращения в зависимости от функционального класса.

Любой мочегонный препарат, вмешиваясь в электролитный баланс, будет чреват нарушениями ритма. Самый главный показатель, от которого во многом зависит про-

должительность жизни пациента – это скорость клубочковой фильтрации. О клинической эффективности петлевого диуретика Торасемид в лечении больных ХСН, рассказала д.м.н. Г.А. Джунусбекова (НИИ К и ВБ, г. Алматы). При назначении диуретиков в первую очередь обращается внимание на период полувыведения. Чем выше период полувыведения, тем безопаснее препарат. У Торасемида большой период полувыведения. Кроме того 80% введенного Торасемида метаболизируется в печени, и всего лишь 20% выделяется через почки. То есть препарат можно применять у больных с изначально измененной функцией почки, а также пожилым пациентам не изменяя дозировку, т.к. профиль безопасности достаточно высок.

Профессор Тацуо Шимосава (Университет Токио, г. Токио, Япония) в презентации «Контроль артериального давления в Японии» представил клинические данные по комбинированной терапии артериальной гипертензии. Примечательно, что, как настоящий экспериментатор, профессор некоторые рекомендации исследовал на себе (в частности, изменение солевой диеты). Причем, фотографии, сопровождающие презентацию и свидетельствующие об изменении комплекции автора в ходе эксперимента, были налицо.

Во всем мире наблюдается неуклонный рост частоты развития хронической сердечной недостаточности (ХСН).

В РФ распространенность в популяции ХСН I–IV ФК составила 7% случаев (7,9 млн человек). Клинически выраженная ХСН (II–IV ФК) имеет место у 4,5% населения (5,1 млн человек). Распространенность терминальной ХСН (III–IV ФК) достигает 2,1% случаев (2,4 млн человек). Распространенность ХСН с возрастом значительно увеличивается: в возрастной группе от 20 до 29 лет составляет только 0,3% случаев, а в возрастной группе старше 90 лет ХСН имеют почти 70% респондентов.

Учитывая, что ХСН является одним из заключительных этапов сердечно-сосудистого континуума (или непрерывного развития ССЗ), а также осложнением большинства болезней сердца, успешное лечение этих заболеваний можно рассматривать как профилактику развития декомпенсации сердечной деятельности.

Принципы медикаментозной терапии любого заболевания и ХСН, в частности, строятся на основе «медицины доказательств». Иными словами, только препараты, эффективность (в том числе и по влиянию на прогноз больных) и безопасность которых доказана в длительных многоцентровых двойных слепых плацебо контролируемых исследованиях, могут быть рекомендованы к широкому клиническому применению. Точно так же все рекомендации по дозам лекарственных средств и кратности их приема даются на основании контролируемых исследований, доказавших эффективность того или иного метода терапии. Лишь при отсутствии подобных исследований в расчет принимаются результаты фармакокинетических исследований. На основании имеющихся в настоящее время сведений и формируются принципы медикаментозной терапии ХСН.

В презентации «Современные рекомендации по лечению ХСН: шаг вперед или проблема с полипрагмазией» И.В. Фомин представил данные европейских исследований (Euroaspire I и II, Improvement HF, Euroheart Survey), в которых показана явная полипрагмазия в лечении ХСН.

Большинству больных назначается 6-7 (максимум до 14) различных лекарственных средств. Поэтому задача сегодняшнего дня – критическое отношение к назначению каждого препарата для лечения декомпенсации. Хотя, как свидетельствуют результаты российского эпидемиологического исследования ЭПОХа, при переходе на амбулаторный этап лечения больные ХСН получают в среднем всего лишь 2-4 препарата.

Поэтому критическое отношение к назначению необходимых лекарственных средств может подразумевать как разумное уменьшение, так и обоснованное увеличение их количества.

Огромный интерес вызвали сообщения, посвященные вопросам оказания специализированной кардиологической помощи при острых и хронических расстройствах коронарного кровообращения.

Почти на всех секциях, посвященных АГ, ИБС, ОКС, аритмологии спикеры (московские профессора Г.А. Барышникова, ФГУ УНМЦ УД Президента РФ, О.В. Аверков, РУДН, И.С. Явелов, НИИ ФХМ; а также доцент из Алматы К.М. Кошумбаева, НИИ К и ВБ и др.) большое внимание уделили тромболитической терапии.

Антитромбоцитарная терапия является необходимым звеном полноценной схемы лечения пациентов с высоким риском сердечно-сосудистых катастроф, включая больных с установленной ишемической болезнью сердца. На протяжении десятилетий антиагрегантом первого выбора является аспирин, однако его применение далеко не всегда позволяет предотвратить развитие инфаркта или инсульта. Часто это обусловлено срывом всей линии профилактической терапии, но в ряде случаев ответственной за развитие сердечно-сосудистой катастрофы оказывается именно индивидуальная резистентность к аспирину. На конгрессе рассмотрены практические аспекты назначения антиагрегантов, контроля за терапией дезагрегантами, а также ситуации, когда резистентность к аспирину можно предположить.

О перспективах применения в широкой клинической практике препарата Клопидогреля, являющегося современной альтернативой аспирина, доложила доцент Г.М. Имантаева (АГИУВ, г. Алматы).

Е.В. Деркач (Центр оценки технологий в здравоохранении РАНХ и ГС при Президенте РФ, г. Москва) представила сравнительный анализ терапевтической активности Клопидогреля и Тикагрелора. Тикагрелор является новой альтернативой в пероральной антиагрегантной терапии ОКС. Это обратимо-связывающийся антагонист P2Y₁₂ рецепторов с прямым действием, быстрым наступлением эффекта и высокой степенью ингибирования агрегации тромбоцитов. Докладчик представила данные фармако-экономических исследований и показала огромную экономическую значимость проблемы.

Большой интерес у участников форума вызвал доклад профессора В. Хаберборш (Центральная клиника Фонда реабилитации Гейдельберг, г. Зуль, Германия) «Опыт применения гибридных стентов с лекарственным покрытием пациентам с различными типами поражений коронарных артерий».

Внедрение в практику инвазивной кардиологии имплантаций обычных металлических стентов привело к значительному снижению частоты осложнений простой баллонной коронарной ангиопластики. А применение в последующем стентов с лекарственным покрытием (СЛП) дало еще и значительное уменьшение частоты рестенозирования и других осложнений после чрескожных коронарных вмешательств (ЧКВ). Стенты, покрытые антипролиферативными препаратами, должны использоваться с учетом индивидуальной оценки соотношения выгоды и риска, а также возможности снижения частоты повторной реваскуляризации при их применении.

Главный врач Кардиологической клиники Святой Екатерины к.м.н. Д. Себов (г. Одесса, Украина) поделился опытом установки бифуркационного стента BLOSS, который стал альтернативой хирургическому вмешательству, а именно, операции

аорто-коронарного шунтирования, необходимой для лечения ишемической болезни сердца. Суть новой технологии заключается в том, что через небольшое отверстие в руке или паховой области пациента через поверхностный сосуд в коронарные артерии проводится специальное устройство – стент, который позволяет расширить суженные участки и восстановить нормальный кровоток.

«Предложенная методика стентирования раскрывает новые возможности – лечение коронарных артерий непосредственно в области их разветвления, раньше это было технически сложно, а порой практически невозможно», – подчеркнул Денис Себов.

Несмотря на то что в мире уже прошли тысячи операций с использованием различных СЛП, вопрос о том, стент с каким покрытием следует считать наиболее эффективным и безопасным, еще не решен.

В настоящее время в мире очень актуальна проблема разработки новых методов улучшения кровоснабжения миокарда, альтернативных хирургическим и эндоваскулярным вмешательствам.

Известно, что в ведущих зарубежных научно-исследовательских центрах проводятся экспериментальные работы, в которых показана возможность регенерации миокарда, как в физиологических условиях, так и при развитии патологических состояний.

Если нет возможности для регенерации миокарда, то, несмотря на весь комплекс лечебных мероприятий, единственной перспективой для больных тяжелой ХСН остаются такие дорогие и малодоступные процедуры, как пересадка сердца или имплантация искусственного левого желудочка. Поэтому не удивительно, что еще один доклад профессора В. Хаберборш «Интракоронарное применение стволовых клеток при ОИМ» был воспринят аудиторией с большим интересом. Открытие перспективы для репарации сердца при помощи стволовых клеток дало надежду на улучшение прогноза больных с ХСН. Профессор рассказал о работах по регенерации миокарда, выполненных с применением интракоронарной стра-

тегии доставки стволовых клеток в очаг поражения у пациентов с острым ИМ.

Метод радиочастотных катетерных абляций (РЧА) по поводу различных нарушений сердечного ритма разработан в 90-е годы прошлого столетия и достаточно хорошо изучен. Это малоинвазивная операция, в основе которой лежит воздействие на проблемные участки проводящих структур сердца, точечным воздействием электрода, что позволяет восстановить нормальный ритм сердца. После определения места оперативного вмешательства электрофизиологическим исследованием операция осуществляется поэтапно. Об опыте применения РЧА при желудочковых нарушениях ритма сердца рассказали гости из Азербайджана – д.м.н. Ф. Алиев и Грузии – Г. Рекава.

Первичная эффективность при РЧА суправентрикулярных тахикардий в среднем составляет 94,2%. Эффективность после повторной операции – РЧА суправентрикулярных тахикардий – 100%.

Первичная и вторичная профилактика сердечно-сосудистых заболеваний – эта тема неизменно рассматривается всеми ведущими специалистами-кардиологами и является предметом обсуждения на каждом кардиологическом форуме.

О том, что предстоит сделать в России в ближайшие годы для улучшения ситуации и какие мировые достижения в области кардиологии следует использовать с этой целью, рассказала доцент М.В. Лебедева из 1 МГМУ им. И.М. Сеченова (г. Москва).

Спикер подчеркнула, что одним из достижений XX века было получение научных доказательств того, что эпидемия сердечно-сосудистых заболеваний в основном обусловлена особенностями образа жизни и связанных с ним факторов риска. Модификация образа жизни и снижение уровней факторов риска может замедлить развитие заболеваний как до, так и после появления клинических симптомов.

Современные методы лечения (медикаментозные, эндоваскулярные, хирургические) не устраняют причину сердечно-сосудистых заболеваний, т.к. врач воздействует на следствие, а не на причину, поэтому риск сосудистых катастроф у этих пациентов остается высоким, даже несмотря на то, что они субъективно могут себя чувствовать абсолютно здоровыми. Для успешных действий по профилактике сердечно-сосудистых заболеваний должна быть научно-обоснованная концепция профилактики.

Эпидемиологическими исследованиями установлено 30-40 общих факторов риска. Классическими же являются: курение, злоупотребление алкоголем, дислипидемия, артериальная гипертензия, психосоциальные факторы, ожирение и гиподинамия.

Их коррекция приведет не только к снижению смертности от сердечно-сосудистых заболеваний, но и от целого ряда других хронических неинфекционных заболеваний.



Какова же стратегия профилактики сердечно-сосудистых заболеваний? Долгосрочная задача – это популяционная стратегия. Это воздействие на те факторы образа жизни и окружающей среды, которые увеличивают риск развития сердечно-сосудистых заболеваний среди всего населения. Иными словами, это то, что мы называем «здоро-

вый образ жизни». Хорошо спланированные профилактические программы могут существенно повлиять на образ жизни и распространенность факторов риска. Изменение образа жизни и снижение уровней факторов риска действительно приводит к снижению сердечно-сосудистых и других хронических неинфекционных заболеваний.

Представленные данные о возможности снижения смертности путем изменения образа жизни и диеты у больных ишемической и коронарной болезнью сердца и в общей популяции были весьма убедительными. Прекращение курения снижает смертность от 35 до 50%, повышение физической активности на 25-30%. Разумное употребление алкоголя, изменения в питании также снижает смертность. С помощью образа жизни можно добиться результатов ни сколько не хуже, чем с помощью медикаментозных препаратов.

Краткосрочная стратегия, которая дает быстрый эффект, это вторичная профилактика – раннее выявление и предупреждение прогрессирования заболеваний.

Примечательно, что с помощью комплексного лечения больных коронарной болезнью сердца или другими заболеваниями сосудов можно добиться эффекта, используя ацетилсалициловую кислоту – до 30%; бета-блокаторы – до 35%, ингибиторы АПФ – 25%, статины – 42%. Хотелось бы подчеркнуть, что прекращение курения достаточно эффективно – 35%, не хуже всех лекарственных препаратов.

Исследования, проведенные в Англии, продемонстрировали, что 58% снижения смертности от коронарной болезни происходит за счет снижения уровней факторов риска, а 42% – за счет лечения больных коронарной болезнью сердца. Вероятно, объединение этих двух видов вмешательств, будет лишь потенцировать терапевтический эффект.

Эксперт считает, что независимо от успехов в области медицинских высоких технологий, основное снижение смертности и инвалидности от неинфекционных заболеваний будет достигнуто за счет профилактики.

Рекомендации по профилактике сердечно-сосудистых заболеваний и укреплению здоровья, а также их внедрение должны основываться на принципах доказательной медицины, а не на мнении отдельных, даже выдающихся, ученых и общественных деятелей.

Действительно, особую тревогу вызывает рост преждевременной смертности среди населения трудоспособного возраста. Отмечается существенное увеличение смертности от сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ), доля которых в структуре преждевременной смертности увеличилась у мужчин с 53 до 61%, а у женщин с 61 до 70%. По оценке специалистов, основной причиной столь значительного роста этих показателей остаются ишемическая болезнь сердца (ИБС) и нарушения мозгового кровообращения. Положительных изменений создавшейся ситуации можно ожидать только при активизации системы



профилактики заболеваний и укрепления здоровья.

Совершенствование современных методов диагностики, способов лечения и профилактики заболеваний кардиологического профиля является залогом оказания своевременной медицинской помощи больным уже на догоспитальном этапе, организации профилактических мероприятий, в том числе диспансеризации.

В рамках форума традиционно прошла выставка ЛС и медицинской техники, изделий медицинского назначения и специализированных изданий. На выставке участники конгресса смогли познакомиться с последними достижениями отечественных и зарубежных компаний.

Реализация насыщенной программы обоих республиканских форумов внесла, несомненно, конструктивный вклад в дальнейшее совершенствование и разработку новых медицинских технологий, способствующих улучшению качества

и доступности медицинской помощи населению нашей страны.

Оргкомитет прошедшего мероприятия с удовлетворением отметил, что III Съезд терапевтов, V Конгресс кардиологов прошли на высоком профессиональном уровне, и выразил благодарность всем участникам, слушателям, гостям и помощникам форума, с надеждой на дальнейшее плодотворное сотрудничество во имя сохранения здоровья пациентов.

В заключительный день работы форума была принята резолюция, в которой были систематизированы основные подходы по клиническому ведению пациентов с болезнями системы кровообращения и выработаны рекомендации по совершенствованию кардиологической помощи в РК.

На заключительном заседании Конгресса участникам форума были вручены сертификаты.

Подготовила
Айгуль РАХМЕТОВА

Новая эра антикоагулянтной терапии

Профилактика и лечение тромбозов является одной из важнейших задач повседневной хирургической, кардиологической и травматологической практики. Актуальность этой проблемы обусловлена высокой частотой и тяжелыми последствиями тромбозов и тромбоэмболий. Этим проблемам была посвящена научно-практическая конференция «Новая эра антикоагулянтной терапии. Лечение тромбоза глубоких вен (ТГВ) и тромбоэмболии легочной артерии (ТЭЛА), профилактика рецидивов ТГВ и ТЭЛА», прошедшая в отеле Holiday Inn в Алматы при поддержке фармацевтической компании Bayer. В конференции приняли участие ведущие ученые Казахстана, практические врачи – кардиологи, кардиохирурги, неврологи, реаниматологи, сосудистые хирурги, травматологи из всех регионов республики. Почетным гостем форума стал директор отдела ангиологии и тромбоэмболических заболеваний (Фонд I.R.C.C.S, Клиника Сан Маттео Павио, Италия) профессор Франко Пиовелла. Председательствовал на конференции д.м.н., профессор Токан Анарбекович Султаналиев, президент Общества сосудистых хирургов Казахстана. Почетным спикером конференции выступила к.м.н. Абзалиева Сымбат Абулхаировна, директор научно-клинического департамента АГИУВ.

В обращении к делегатам конференции профессор Т.А. Султаналиев отметил актуальность заявленной темы конференции и представил спикеров, а также поблагодарил ведущего эксперта мирового значения в области лечения тромбоэмболических заболеваний профессора Франко Пиовелла за участие в конференции.

В приветственном слове руководитель управления Байер Хэлс Кэр Фармасьютикалс А.М. Пушкарь отметил, что компания «Байер» ежегодно вкладывает огромные средства в разработку, исследование и проведение клинических исследований новых лекарственных средств. Теперь и в Казахстане на фармацевтическом рынке присутствует инновационный оральный антикоагулянт Ксарелто (МНН Ривароксабан) – прямой ингибитор фактора Ха, выпускаемый в таблетированной лекарственной форме в дозировке 10, 15 и 20 мг.

Ксарелто является единственным оральным антикоагулянтом, который доступен пациентам в Казахстане сразу по четырем показаниям:

- профилактика инсульта и системной эмболии у пациентов с неклапанной фибрилляцией предсердий;
- лечение тромбоза глубоких вен

(ТГВ) и профилактика рецидивов ТГВ;

- лечение тромбоэмболии легочной артерии (ТЭЛА) и профилактика рецидивов ТЭЛА;
- профилактика венозной тромбоэмболии (ВТЭ) у взрослых пациентов, перенесших большие ортопедические операции на нижних конечностях.

И как справедливо отметил господин А.М. Пушкарь:

– Появление препарата Ксарелто является важным шагом на пути сохранения здоровья и улучшения качества жизни пациентов.

Далее уважаемые спикеры приступили к презентации своих докладов.

В докладе профессора Т.А. Султаналиева «Инновационный подход в лечении и профилактике венозной тромбоэмболии» были рассмотрены основные вопросы лечения острой и хронической венозной тромбоэмболии.

Прежде чем говорить об инновациях, докладчик обратил внимание, что для решения проблем в антикоагулянтной терапии требуется целенаправленное изучение комплекса следующих, очень важных моментов:

- Значимость ВТЭ;
- Эффективность антикоагулянтов;

- Безопасность антикоагулянтов;
- Удобство и простота терапии;
- Приверженность пациентов к назначенной терапии, качество жизни пациентов;
- Прямые и не прямые затраты при лечении;
- Риск рецидивов ВТЭ.

Профессор Т.А. Султаналиев также определил круг вопросов, на которые необходимо ответить:

- Антикоагулянты при венозной тромбоэмболии (ВТЭ) – какова существующая практика на сегодняшний день?
- Что необходимо улучшить в антикоагулянтной терапии?
- Может ли новый оральный антикоагулянт стать «новым стандартом» антикоагулянтной терапии ВТЭ?

Венозная тромбоэмболия – основная причина заболеваемости и преждевременной смерти больных в развитых странах. На сегодняшний день летальность от осложнений ВТЭ (ВТЭО) в Европе превышает суммарную смертность от рака молочной железы, рака предстательной железы, СПИДа и автокатастроф вместе взятых. Несмотря на активное внедрение современных мероприятий и протоколов по профилактике венозных тромбоэмболий,

частота их развития у госпитализированных пациентов в последние десятилетия неуклонно увеличивается. Это может быть связано с ростом числа больных из группы высокого риска развития ВТЭ, у которых традиционные превентивные подходы оказываются недостаточно эффективными. Удельный вес таких пациентов в хирургическом стационаре на сегодняшний день достигает 10%.

Однако большинство тромбоэмболических осложнений можно предотвратить с помощью соответствующих методов профилактики и антикоагулянтной терапии.

В арсенале врачей имеется достаточное количество антикоагулянтов, однако, для того, чтобы избежать нежелательных последствий, перед использованием необходимо учесть соотношение польза-риск, т.к. недостаток антикоагулянтного действия приводит к тромбозу, избыток – к кровотечению.

В профилактике и лечении венозного тромбоза и легочной тромбоэмболии широко используются антикоагулянты непрямого действия, в частности варфарин (представитель группы антагонистов витамина К – АВК).

К преимуществам АВК при лечении венозного тромбоза у хирургических больных относят возможность перорального приема, что позволяет продолжить применение после выписки из стационара. Вместе с тем профессор обратил внимание на недостатки АВК:

- Узкое терапевтическое окно (трудно удержать в терапевтическом интервале);
- Частый мониторинг МНО и корректировка дозы;
- Множественные лекарственные и пищевые взаимодействия;
- Медленное начало действия;
- Повышенный риск кровотечений.

Только в 2011 г. FDA получила 179 885 отчетов о серьезных осложнениях, связанных с приемом лекарственных средств и 30 385 отчетов о смертности. На первом месте был варфарин...

К счастью, развитие тромбоза можно предупредить, существуют

лекарственные препараты, снижающие риск нежелательного свертывания крови. Однако наиболее часто применяемые антикоагулянты до сих пор отличались определенными недостатками. Препараты группы гепаринов нельзя принимать в виде таблеток, а требуется вводить путем инъекций через регулярные промежутки времени. Некоторым пациентам это не всегда удобно, особенно когда речь идет о самостоятельном выполнении инъекций. Другие препараты можно принимать внутрь, однако подбирать необходимую индивидуальную дозу затруднительно из-за многочисленных взаимодействий с другими лекарствами и пищей. Состояние пациентов и показатели их анализов крови требуют тщательного контроля. Поэтому назрела необходимость в разработке такого антикоагулянта, который был бы эффективным и удобным в применении, обладал хорошим профилем безопасности в профилактике и лечении острых и хронических тромбоэмболических состояний. Компанией Байер был разработан препарат Ксарелто (ривароксабан), хорошо изученный в многоцентровых исследованиях и на сегодняшний день разрешенный к медицинскому применению для монотерапии ТЭЛА и ТГВ в Казахстане. В 2012 году Ксарелто (ривароксабан) был одобрен американской FDA и европейским ЕМА, как единственный новый пероральный антикоагулянт для монотерапии ТЭЛА и ТГВ в США и Европе.

Каковы цели лечения ВТЭ и ТЭЛА?

Цель лечения ВТЭ:

- Предотвратить эмболизацию сосудов легких;
- Предотвратить распространение на более крупные вены;
- Предотвратить рецидив;
- Избежать хронических осложнений;

Цели лечения ТЭЛА:

- Предотвращение смерти больного в острой стадии;
- Профилактика ХПЭЛГ (хронической постэмболической легочной гипертензии);
- Профилактика рецидива ТЭЛА.

Таблетированный антикоагулянт Ксарелто помогает достичь вышеуказанных целей.

«Результаты программы исследований III фазы EINSTEIN на 9146 пациентах позволяют считать Ксарелто средством для лечения и вторичной профилактики тромбоза глубоких вен и тромбоэмболии», – подчеркнул профессор Т.А. Султаналиев – «Они подтверждают эффективность и благоприятный профиль безопасности Ксарелто, продемонстрированные в ходе исследования EINSTEIN, в котором Ксарелто показал сравнимую со стандартной терапией эффективность с меньшим числом больших кровотечений при лечении острых венозных тромбоэмболий».

К сожалению, клинически диагностируемые тромбозы и эмболии зачастую представляют лишь видимую «вершину айсберга», поскольку в ряде случаев венозный тромбоз протекает бессимптомно, либо диагностируется уже после выписки больного из стационара, а статистические данные учитывают, в основном, массивную легочную эмболию, приведшую к летальному исходу.

Экономические затраты на диагностику и лечение ВТЭ значительны и имеют стойкую тенденцию к увеличению во всем мире. Кроме того, к ним необходимо приплюсовать материальные и моральные потери от длительного и не всегда успешного лечения хронической венозной недостаточности и постэмболической легочной гипертензии, инвалидизации больных, значительного снижения их социальной активности и качества уровня жизни. Классическое утверждение о том, что любую болезнь легче предупредить, чем лечить, в полной мере относится к венозным тромбозам, учитывая их широкое распространение, возможные тяжелые осложнения, серьезные последствия, экономическую и социальную значимость. Между тем эта аксиома пока не стала руководством к действию для всех врачей по отношению к ВТЭ.

В заключение профессор Т.А. Султаналиев отметил, что на поставленные в начале презентации вопросы даны ответы, т.к. Ксарелто – препарат, выпускаемый в табле-



тированной лекарственной форме, удобен для применения, фармакокинетика и фармакодинамика предсказуемы. Препарат обладает высокой биодоступностью (80-100%). Эффект наступает достаточно быстро (через 2-4 часа после приема), что является альтернативой инъекционным антикоагулянтам, отпадает необходимость в рутинном мониторинге, вероятность взаимодействия с другими ЛС или пищей очень низкая, не зависит от гендерных различий.

В заключение презентации лектор подвел черту: «Ксарелто является «новым стандартом» антикоагулянтной терапии».

С огромным интересом был прослушан доклад к.м.н. С.А. Абзалиевой, директора научно-клинического департамента АГИУВ, «Современные тенденции лечения пациентов с венозной тромбоэмболией».

Венозный тромбоз и его катастрофическое осложнение – тромбоэмболия легочной артерии (ТЭЛА) – остаются сложными и нередко несвоевременно распознанными заболеваниями, а проблема их возникновения, профилактики и лечения, все еще не решена и дискуссионна во многих аспектах. Диагностические ошибки, возникающие при установлении диагноза венозной тромбоэмболии (ВТЭ) являются скорее

правилом, нежели исключением. Диагностика ТЭЛА – трудная задача для практикующих врачей в связи с тем, что клиническая картина ассоциируется с обострением основного заболевания (ИБС, ХСН, ХЗЛ) или является одним из осложнений онкологических заболеваний, травм, обширных хирургических вмешательств. Поэтому Сымбат Абулхаировна акцентировала внимание участников конференции на анамнезе:

– Очень важно при постановке диагноза тромбоэмболии, в первую очередь уметь использовать данные анамнеза. Врач должен быть насторожен, если у пациента варикозное расширение вен нижних конечностей, тромбозы вен.

Клиническая симптоматика ТЭЛА имеет огромный полиморфизм, проявления ее многогранны и могут имитировать патологию различных органов и систем. При этом основные клинические симптомы ТЭЛА, такие как боль в грудной клетке и кровохарканье, встречаются не так уж и часто. Наиболее распространенные симптомы ТЭЛА – одышка, тахипноэ, тахикардия, повышение температуры и др. – могут сопровождать множество самых распространенных заболеваний, таких как пневмония, сердечная недостаточность, плеврит, опухоль легких и многие другие.

Клиническую картину можно подкрепить инструментальными исследованиями – ЭКГ, ЭхоКГ, газы артериальной крови, рентгенография грудной клетки, спиральная КТ легких, УЗИ магистральных вен нижних конечностей, вентилиционно-перфузионная сцинтиграфия легких, катетеризация правых отделов сердца и селективная ангиопульмонография.

К сожалению, лабораторные данные – признаки гиперкоагуляции, Д-димер, BNPorNT-proBNP, тропонины Т1 не являются надежными маркерами венозной тромбоэмболии.

От 27 до 68% смертей от ТЭЛА потенциально предотвратимы, и адекватная антикоагулянтная терапия позволяет достичь значительного снижения показателя летальности (до 2-8 %). Поэтому недопустимо ждать появления симптомов ВТЭ, необходимо своевременно начинать лечение.

На сегодняшний день существует несколько классификаций ТЭЛА. Вниманию аудитории Абзалиева С.А. предложила следующую:

- Массивная – при которой эмбол находится в легочном стволе или главных ветвях легочной артерии.
- Субмассивная – эмболия долевых и более мелких ветвей легочной артерии, но по степени

снижения легочной перфузии соответствующая массивной.

Под эмболией ветвей легочной артерии обычно подразумевается тромбоэмболия одной или нескольких долевых, сегментарных и более мелких ветвей легочной артерии, которая вызывает снижение перфузии объемом менее одного легкого.

Тромболизис должен назначаться всем пациентам с массивной легочной эмболией. При субмассивной ТЭЛА тромболизис назначается больным с острой правожелудочковой недостаточностью и с высокой легочной гипертензией (более 50 мм рт.ст.). Такая ситуация обычно возникает у больных с предшествующей легочной или сердечной патологией. Эффективность тромболизиса оценивают по снижению давления в легочной артерии и положительной динамике показателей перфузионной сцинтиграфии легких и ЭхоКГ. После окончания приема тромболизиса проводят терапию антикоагулянтами.

Существенным для оценки вероятности ТЭЛА является наличие или отсутствие факторов риска эмбологического тромбоза: возраст, генетическая предрасположенность, перенесенные инсульт и инфаркт (ИМ), беременность и др.

В докладе особо была выделена проблема профилактики тромбозов в кардиологической практике.

Одним из значимых аспектов проблемы инсульта является кардиоэмболический инсульт (КЭИ). Спектр кардиальной патологии, которая может стать причиной КЭИ достаточно широк, но наиболее частой причиной КЭИ является фибрилляция предсердий (ФП).

Важной с практической точки зрения представляется стратификация риска развития инсульта у больных с ФП, в связи с чем была разработана шкала для оценки риска развития инсульта у пациентов с неклапанной ФП – CHA2DS2VASc.

Согласно рекомендациям Европейского общества кардиологов 2012, антикоагулянты должны назначаться всем пациентам с ФП, имеющим 1 и более баллов по шкале CHA2DS2VASc, за исключением женщин младше 65 лет с ФП без

факторов риска и лиц, имеющих абсолютные противопоказания к применению данной терапии.

В реальной клинической практике только половина пациентов с ФП и высоким риском развития инсульта получают варфарин. У нас в республике применение варфарина ограничено также сложностью амбулаторного контроля МНО, дорогостоящих приборов и расходных материалов для самоконтроля МНО в домашних условиях. Кроме того, амбулаторное применение варфарина под контролем МНО может быть рекомендовано только комплаентным пациентам с достаточным интеллектуальным уровнем.

Таким образом, поиск новых оральных антикоагулянтов, более удобных в применении, чем варфарин, остается весьма актуальной проблемой. В наши дни появился ряд антикоагулянтов, которые в перспективе могут стать альтернативой варфарину. Один из них – Ксарелто (ривароксабан). По механизму действия – это высокоселективный прямой ингибитор фактора свертывания Ха. Фактор Ха играет ключевую роль в каскаде свертывания, образуя комплекс с фактором Va, кальцием и тромбоцитарным фосфолипидом – так называемую протромбиназу, которая преобразует протромбин в тромбин.

Преимуществом ривароксабана является то, что препарат не ингибирует непосредственно тромбин, а уменьшает его образование путем блокирования активности фактора Ха. Такой механизм действия обеспечивает более эффективное предотвращение фибринообразования, чем инактивация тромбина.

Кроме того ривароксабан имеет достаточно высокую биодоступность при пероральном приеме – от 80 до 100%. Препарат характеризуется быстрым наступлением эффекта, предсказуемой дозозависимой фармакокинетикой и фармакодинамикой. Максимальная концентрация ривароксабана в плазме крови достигается через 2–4 ч после приема внутрь. Период полувыведения препарата – 5–9 часов у молодых пациентов и 11–13 часов у лиц старше 75 лет. Большая часть препарата (67%) под-

вергается в организме метаболическому расщеплению, остальные 33% выводятся почками в неизменном виде. Ривароксабан не кумулируется в организме при многократном применении. Его фармакокинетика и фармакодинамика не зависят от возраста, пола, массы тела. Ривароксабан не образует значимых активных циркулирующих метаболитов. Препарат минимально взаимодействует с другими лекарственными средствами.

В настоящее время ривароксабан является одним из наиболее изученных ингибиторов фактора Ха. Крупные многоцентровые исследования этого препарата, как завершённые, так и продолжающиеся, охватывают более 75 тыс. человек. Анализ результатов программы исследований 3-ей фазы EINSTEIN показал, что ривароксабан сравним по эффективности со стандартной терапией (эноксапарин + АВК) в снижении риска венозных тромбоэмболий у пациентов, при этом частота больших кровотечений в 2 раза меньше при лечении пациентов с ТЭЛА.

Выпускаемый в виде таблеток под торговым названием Ксарелто, ривароксабан рекомендован для профилактики венозной тромбоэмболии (10 мг), инсульта и системной эмболии у пациентов с ФП неклапанного происхождения (15, 20 мг), лечения и вторичной профилактики рецидивов ТГВ и ТЭЛА (15, 20 мг).

За исключением острой стадии ВТЭ, когда доза антикоагулянта должна быть удвоена, Ксарелто назначают только 1 раз в сутки, что отличает препарат от остальных представителей новых пероральных антикоагулянтов, которые назначаются для приема дважды в сутки. Ривароксабан не требует лабораторного мониторинга показателей гемостаза, не имеет взаимодействий с пищевыми продуктами; риск его нежелательных взаимодействий с другими лекарственными средствами также крайне низок.

«Ривароксабан вошел в Рекомендации ESC 2012 г. и рекомендован для антитромботической терапии. Приятно отметить, что наши отечественные кардиологи используют данные Рекомендации в своей по-

вседневной деятельности», – подчеркнула докладчик.

В заключение своего выступления С.А. Абзалиева еще раз подчеркнула, что ривароксабан характеризуется быстрым началом действия, высокой биодоступностью и устойчивым, предсказуемым дозозависимым антикоагулянтным эффектом, не требует, в отличие от используемых сегодня препаратов, мониторинга параметров коагуляции и ограничений в диете, проявляет минимальное взаимодействие с другими лекарственными препаратами, и применим для монотерапии ТГВ и ТЭЛА.

Аплодисментами встретила аудитория следующего докладчика, почетного гостя из Италии – профессора Франко Пиовелла.

В рамках своего выступления «Ривароксабан для лечения и вторичной профилактики ВТЭ. Результаты исследований программы EINSTEIN» профессор Ф. Пиовелла отметил, что существовавшее до настоящего времени стандартное лечение тромбоза глубоких вен пережило несколько «революций», начиная с лечения пациентов на дому и перевода их с нефракционированного гепарина (назначаемого в/в в условиях стационара) на низкомолекулярный гепарин. У пациентов, находящихся в стационаре в течение 10 дней в условиях постельного режима, появилась возможность двигаться после правильно подобранной дозировки и тщательного контроля коагуляции.

Одним из значительных событий уважаемый гость отметил определение ТГВ и ТЭЛА на ранних стадиях благодаря компьютерной томографии, что способствовало адекватному лечению ВТЭ на первоначальном этапе антикоагулянтной терапии. Целями данной терапии являются:

- Прекратить образование тромбина;
- Предотвратить распространение тромба;
- Предотвратить ТЭЛА и фатальные рецидивы.

Для достижения поставленных целей необходим поиск новых препаратов и отработка режимов терапии.

Профессор Ф. Пиовелла сказал,

что «определенное число новых антикоагулянтов изучаются или недавно были зарегистрированы, некоторые из них снижают проблемы с крайними значениями МНО и предлагают другие улучшенные фармакокинетические свойства. Применяемый в практике варфарин – эффективный препарат, но, к сожалению, на антикоагулянтный эффект влияют взаимодействия около 120 видов пищи и лекарственных средств».

Компания Байер разработала новый таблетированный антикоагулянт Ксарелто с действующим веществом ривароксабан. Ривароксабан – прямой селективный ингибитор фактора Ха. Ингибирует активность как свободного, так и связанного фактора Ха и протромбиназную активность. Ривароксабан ингибирует генерацию тромбина на раннем этапе коагуляционного каскада, не оказывает прямого влияния на агрегацию тромбоцитов. Таблетированная лекарственная форма удобна для применения пациентами, а предлагаемая дозировка 15 и 20 мг используется для монотерапии ТГВ и ТЭЛА.

В результате многочисленных клинических исследований подтверждена высокая антикоагулянтная эффективность ривароксабана для лечения тромбозов глубоких вен и ТЭЛА.

Следует подчеркнуть, что профессор Франко Пиовелла лично участвовал в программе EINSTEIN.

EINSTEIN – глобальная программа клинической разработки ривароксабана, состоящая из трех клинических исследований, участие в которых приняли более 9 тыс. пациентов: EINSTEIN-DVT, EINSTEIN-PE и EINSTEIN-Extension. В два из этих исследований включали пациентов с острым симптомным ТГВ (EINSTEIN-DVT) или ТЭЛА (EINSTEIN-PE), которые получали ривароксабан 15 мг 2 р/сут перорально первые 3 недели с последующим приемом препарата в дозе 20 мг 1 р/сут; больным контрольной группы назначали Эноксапарин, а затем антагонист витамина К. Эффективность Ксарелто и контрольной группы оценивалась при продолжительности лечения 3, 6 и 12 мес.

Результаты многоцентровых открытых, двойных слепых исследо-

ваний позволили уважаемому спикеру провести анализ исследований EINSTEIN-DVT и EINSTEIN-PE и сделать следующие выводы:

У пациентов с острым симптомным ТГВ и/или ТЭЛА ривароксабан продемонстрировал:

- Сопоставимую эффективность относительно Эноксапарина/ABK;
- Схожую частоту показателей безопасности по сравнению с Эноксапарином/ABK;
- Меньшую частоту серьезных кровотечений (Ксарелто снижал частоту серьезных кровотечений на 51% в сравнении со стандартной терапией);
- Стабильные результаты по эффективности и безопасности вне зависимости от возраста, массы тела, почечной функции, наличия онкологического заболевания и тяжести ТГВ/ТЭЛА;
- Применяется для монотерапии, нет необходимости вводить НМГ.

Свою лекцию профессор Ф. Пиовелла завершил выводами по объединенному анализу исследований: эффективность и безопасность Ксарелто доказана у пациентов любого возраста, включая пожилых людей и ослабленных пациентов (с низкой массой тела и с умеренным нарушением функции почек), пациентов с наличием онкологии или других сопутствующих заболеваний, либо тромба больших размеров.

Конференция закончилась, но аудитория долго не отпускала докладчиков, т.к. только у участников данной конференции была уникальная возможность задать все интересующие вопросы непосредственно участнику рандомизированных исследований EINSTEIN профессору Франко Пиовелла, международному эксперту по антикоагулянтной терапии, и получить советы, так необходимые в повседневной работе. И, наверное, с внедрением Ксарелто в медицинскую практику можно сказать, что новая эра антикоагулянтной терапии наступила.

Подготовила Айгуль РАХМЕТОВА

Ревматологов нам надо готовить массовым тиражом



– Бакытшолпан Габдулхакимовна, в отечественной ревматологии в данный период происходят коренные преобразования – разработаны нормативные документы, регулирующие ее деятельность, принимаются Протоколы лечения ревматических заболеваний, отвечающие лучшему мировому опыту, к нам приезжают эксперты в этой сфере медицинских знаний со всего света, чтобы обогатить казахстанских ревматологов своим опытом. У больных ревматическими заболеваниями наконец-то появилась надежда, что об их проблемах помнят и пытаются их решить. А вот ревматологическая наука, которой Вы так преданно служите уже четыре десятка лет, почувствовала на себе все эти преобразования?

– Мы, представители казахстанской научной ревматологической школы, работаем в одной связке с практиче-

Ревматологическая служба страны в последние годы переживает свое «второе рождение». Каким образом предпринятые государством усилия по ее укреплению сказались на деятельности отечественной ревматологической науки и практики? Поговорить об этом мы решили с известным казахстанским ревматологом и, можно смело сказать, фанатиком выбранной профессии – за плечами доктора медицинских наук, профессора, заведующей кафедрой амбулаторно-поликлинической терапии КазНМУ им. С.Д. Асфендиярова Б.Г. ИСАЕВОЙ почти сорок лет клинического стажа и четверть века – педагогического.

ской ревматологией, каждый сотрудник нашей кафедры, основная задача которой – обучать студентов, является клиницистом. Без этого просто не бывает медицинской науки. Конечно, мы сполна ощутили на себе те перемены, которые происходят в ревматологической службе страны. Начало им положил принятый Минздравом республики в 2011 году Приказ №132 «Об улучшении ревматологической службы в Казахстане».

Следует сказать, что проблема болезней костно-суставно-мышечной системы (БКМС) во многих странах мира обуславливается угрожающими медико-социальными масштабами и последствиями, что заставляет ученых всего мира призывать к объединению усилий всех заинтересованных сторон для борьбы с этими заболеваниями. Для организации действенной помощи страдающим людям под эгидой ООН и ВОЗ была проведена Международная декада костей и суставов (2000-2010 годы).

Ревматические заболевания (РЗ) – одна из наиболее часто встречающихся патологий во всем мире. Хорошо известно, что в индустриально развитых странах боль в нижней части спины занимает второе место по временной утрате трудоспособности. Более половины больных ревматоидным артритом через 10 лет от начала заболевания вынуждены оставлять работу вследствие развившейся инвалидности. Переломы вследствие остеопороза практически удвоились за последнее десятилетие, и в 1990 году число переломов шейки бедра среди жителей Земли оценочно составляло 1,7 миллиона случаев, а к 2050 году эта цифра может достигнуть 6 миллионов. Мировая статистика свидетельствует, что остеоартроз занимает 3-е место среди всех регистрируемых болезней, что составляет примерно 20 процентов населения земного шара и является наиболее распространенным среди всех известных ревматических заболеваний (60-70%). У лиц пожилого возраста

остеоартрозом страдают более 40%, причем до 80% из них имеют ограничения подвижности разной степени, а 25% не могут выполнять обычную домашнюю повседневную работу.

Не является исключением и наша страна. В Республике Казахстан также много больных с заболеваниями опорно-двигательной системы.

– По существу, мы знаем только какую-то общемировую статистику, а есть ли конкретная статистика по Казахстану: сколько сейчас у нас людей с ревматическими заболеваниями? В последние годы в нашей стране стали популярными всевозможные скрининговые исследования по самым распространенным, социально значимым заболеваниям – онкология, сердечно-сосудистые заболевания, туберкулез и прочее, а проводилось ли что-то подобное в отношении ревматических заболеваний?

– В 2011 году заболеваемость БКМС в нашей стране составила 4122,2 на 100 тыс. человек, уступая заболеваниям органов дыхания, пищеварения, кровообращения, болезней мочеполовой системы и осложнениям беременности. Ревматические заболевания приводят к очень высокому проценту инвалидизации населения, поэтому очень важно своевременно проводить и раннюю диагностику, и лечение этой категории пациентов.

Согласно Постановлению Правительства Республики Казахстан №2018 (2009 г.), системные поражения соединительной ткани, в том числе системная красная волчанка, ревматические пороки сердца относятся к социально значимым заболе-

ваниям, и пациентам, страдающим данными заболеваниями, помощь оказывается в рамках Гарантированного объема бесплатной медицинской помощи. Одной из главных задач в тактике ведения больных данной категории является разработка, внедрение международных стандартов, комплексных программ диагностики и лечения.

С 2007 по 2009 годы нами выполнялась по государственному гранту научная программа «Разработка научно-обоснованных подходов совершенствования ревматологической помощи в Республике Казахстан». Руководителем проекта была доктор медицинских наук, профессор Южно-Казахстанской медицинской академии Айсулу Жасановна Каркабаева, сотрудники нашей кафедры были соисполнителями. Согласно плану программы, проводилось выявление пациентов с суставными жалобами по всем регионам республики. В 2009 году этот проект завершился, и, к сожалению, не имел продолжения. Мы получили интересные данные, которые затем были нами обобщены и проанализированы. Я полагаю, что именно эта информация стала побудительным моментом для принятия того приказа Минздрава РК, о котором я уже говорила. В настоящее время нами проводится работа по составлению Протокола по диагностике и лечению больных с ревматическими заболеваниями, утверждение которого будет значимым событием в нашей деятельности.

– Появления такого Протокола больные РЗ ждут с нетерпением, ведь сегодня им, по существу, так и приходится ходить по замкнутому кругу в своих поликлиниках: ревматологов, как правило, здесь нет, участковый терапевт

отправляет их к хирургу или к невропатологу, а болезнь тем временем прогрессирует...

– Да, ревматологов у нас в стране по-прежнему очень мало, несмотря на то, что буквально за два-три последних года число ревматологических ставок возросло до 160, и в некоторых городских поликлиниках появились штатные ревматологи. В Алматы есть и городской ревматологический центр, но одного такого учреждения на наш огромный мегаполис, конечно же, не хватает. Необходимо развитие всей ревматологической службы, включающей ревматологические отделения, кабинеты, дневные стационары, территориальные ревматологические центры.

– А в плане диагностики РЗ что-то кардинальным образом изменилось?

У нас по-прежнему недостаточно лабораторий, которые проводят диагностику аутоиммунных заболеваний. Во многих лабораториях наладили определение ревмофактора, С-реактивного белка, что важно для диагностики заболеваний суставов. Но тесты для диагностики системных заболеваний имеются в единичных лабораториях, преимущественно, частных. В настоящее время минимальный набор тестов имеется только в городском ревмоцентре Алматы, Национальном центре терапии в Астане, но в городских поликлиниках, к сожалению, он отсутствует. Хотелось бы иметь возможность проводить диагностику по более широкому спектру лабораторных тестов.

Раннюю диагностику РЗ надо налаживать, и для этого есть все предпосылки. У нас сейчас очень хорошая система здравоохранения – ЕНСЗ, чего нет во многих странах СНГ.

Надеюсь, когда эта система будет отлажена полностью, мы не будем пропускать ревматические заболевания на раннем этапе. Для совершенствования ранней диагностики центры необходимо оснастить современной аппаратурой для проведения компьютерной и магнитно-резонансной томографии, ультразвуковой диагностики, рентгеновскими денситометрами, а также лабораторным оборудованием для расширения возможностей ранней иммунологической диагностики ревматических заболеваний. Не вызывает сомнения, что использование высокотехнологичных методов диагностики и лечения ревматических болезней у взрослых и детей должно войти в повседневную практику работы лечебно-профилактических учреждений, оказывающих специализированную ревматологическую помощь.

– А что касается медикаментозного лечения РЗ, то тут как обстоят дела?

– Надо сказать о положительных тенденциях по лечению пациентов. Благодаря ЕНСЗ, мы сейчас имеем возможность применять современные базисные противовоспалительные препараты в лечении РЗ. В лечении ревматоидного артрита «золотым стандартом» считается метотрексат. В настоящее время, шприц-тюбик «Методжек», в рамках ГОБМП, бесплатно получают все больные РА, состоящие на учете. Больные системной красной волчанкой могут получать метилпреднизолон, микофенолата мофетил. Препараты дорогие, но диспансерные больные могут получать их бесплатно. Больные остеоартрозом имеют право получать бесплатные внутрисуставные инъекции гиалуроновой кислоты. Но я должна сказать, что не все наши пациенты, к сожалению,

стоят на диспансерном учете. К примеру, только около 60 процентов пациентов, страдающих СКВ, дошли до поликлиники и состоят на диспансерном учете. Оставшиеся сорок процентов не доходят до государственных медучреждений, где можно получить эти препараты и адекватное лечение, потому что они ходят по частным клиникам, экстрасенсам, знахарям. И это не только проблема отечественной ревматологии, но и всех отраслей здравоохранения – также не вовремя попадают на прием к врачу и ставятся на учет и больные артериальной гипертонией и другими распространенными заболеваниями.

– А в чем Вы видите причину этого?

– В обеспеченности кадрами. В поликлиниках ощущается нехватка кадров, не укомплектованы участки. Врачи предпочитают работать в частных структурах, фармацевтических фирмах с меньшей ответственностью и большей зарплатой. Причем, на фирмы уходят лучшие выпускники медвузов, владеющие иностранными языками и современными знаниями.

– Бакытшолпан Габдулхакимовна, а какой в идеале Вы видите ревматологическую службу нашей страны?

В каждой участковой поликлинике должен быть свой ревматолог, это однозначно. В таких городах, как Алматы, должно быть, как минимум, несколько специализированных ревматологических центров. У нас должен быть, думаю, и свой Национальный Институт ревматологии, как в Российской Федерации и других странах. Если бы был такой институт, лучше проводилась бы и подготовка кадров. К примеру, в этом году в такой крупный вуз, как КазНМУ им. С.Д. Асфенди-

ярова, выделено всего 3 места в резидентуру по ревматологии. Я не помню, чтобы в программе «Болашақ» вообще значилась специальность «Ревматология».

Подготовка кадров очень важна, так как ранняя диагностика предотвращает инвалидизацию, снижает летальность. Системными заболеваниями, ревматической лихорадкой страдают, как правило, молодые люди. Системная красная волчанка, к примеру, поражает совсем молодых женщин, влияя на дееспособность вообще, и деторождение, в частности.

Мы, ученые, пытаемся использовать в своей работе все инновационные технологии, которые есть на сегодня в мире. Последнее крупное достижение в ревматологии – это моноклональные антитела в лечении РЗ. Инфликсимаб в лечении ревматоидного артрита применяется у нас около 10 лет, а второе моноклональное антитело (ритуксимаб) было разрешено к применению в 2007 году. В нашей стране мы применили препарат в лечении пациентов одними из первых. Препарат отличается высокой эффективностью, и у пациентов, которым проводилась терапия биологическим агентом, развивалась медикаментозная ремиссия. В начале этого года в нашей клинике внутренних болезней КазНМУ им. С.Д. Асфендиярова впервые в стране нами начато лечение больных системной красной волчанкой препаратом белимумаб. Препарат на основе моноклонального антитела придуман впервые за полувековую историю лечения СКВ. 19 января этого года трое наших пациентов взяли старт лечения белимумабом, и результаты наблюдения за пациентами дают нам надежду на позитив.

Сегодня нашей настольной книгой, по которой мы делаем врачебные назначения своим больным, являются Клиниче-

ские рекомендации Российской ассоциации ревматологов. Как только будут доработаны и разрешены Минздравом РК к применению национальные Протоколы диагностики и лечения ревматических заболеваний, о которых я уже говорила, мы будем работать по ним.

– Большой ли интерес к ревматологии среди выпускников Казахского национального медицинского университета им. С.Д. Асфендиярова? У вас на кафедре, как и в университетской Клинике внутренних болезней, мы увидели достаточно много молодых лиц. Какими «калачами» Вы заманивали их сюда?!

– В течение пяти лет мы готовим бакалавров медицины, в учебной программе есть цикл «Общая врачебная практика», куда входят и ревматические заболевания. Здесь студенты получают свои первые знания в этой отрасли здравоохранения. Помимо этого, в университете есть элективные модули, т.е. дисциплины по выбору. К нам приходят те, кто хочет лучше узнать ревматические заболевания. В настоящее время у нас действует два электива по изучению ревматических болезней, и студентов на них очень много. С начала учебного года около 50 студентов изъявили желание изучать ревматологию, и мы с ними занимаемся. Кроме этого, после интернатуры выпускники поступают в двухгодичную резидентуру. В этом году в резидентуру по ревматологии пришли хорошие ребята с хорошими знаниями. На кафедре закончили резидентуру двое специалистов, которые продолжили обучение здесь же, как стажеры-преподаватели. Кстати, это новое направление в подготовке преподаватель-

ского состава, внедренного в наш университет. На кафедре амбулаторно-поликлинической терапии работает много ревматологов, имеющих ученые степени доктора медицинских наук, кандидата медицинских наук с шифром «ревматология», также категории и сертификаты по ревматологии. Это хорошо подготовленные специалисты, все они представляют казахстанскую школу ревматологов. Четверо молодых, перспективных ученых, доценты кафедры, связали свою научную карьеру с ревматологией. В настоящее время они являются квалифицированными, очень востребованными специалистами. Габдуллина Гульжан Хамзинична много лет изучает остеопороз, является Президентом Ассоциации Казахстана по остеопорозу.

Доцент Хабижанова Венера Булатовна исследовала патогенетические аспекты подагры, а доценты Дильманова Дина Сатыбалдиевна и Ногаева Марал Газизовна занимались изучением спондилоартропатии.

Так что интерес к ревматологической науке и к профессии ревматолога среди выпускников медицинских вузов растет, и это меня очень радует. Отечественная ревматологии требуется много основательно подготовленных, вооруженных современными знаниями ревматологов. Пока хороший ревматолог у нас в Казахстане, особенно в регионах, как говорится, штучный товар. Но мы готовы обучать их «массовым тиражом»!

*Беседовала
Нагима ТЛЕНЧИЕВА*

Исаева Бакытшолпан Габдулхакимовна – доктор медицинских наук, профессор, заведующая кафедрой амбулаторно-поликлинической терапии КазНМУ им. С.Д. Асфендиярова.

Научное направление Исаевой Б.Г. – усовершенствование диагностики и лечения ревматических заболеваний. В 2004 году защитила докторскую диссертацию на тему: «Клинико-иммунологические аспекты и терапевтические подходы улучшения прогноза при хронической ревматической болезни сердца». Была соисполнителем государственного гранта «Разработка научно обоснованных подходов совершенствования ревматологической помощи Республики Казахстан» (2007–2009 гг.), реализованного совместно с Южно-Казахстанской медицинской академией.

Является автором 200 научных работ, в том числе монографий, методических рекомендаций, патентов и авторских свидетельств, типовых программ и учебных пособий. Является членом Российской Ассоциации по остеопорозу, Ассоциации ревматологов Российской Федерации, Ассоциации ревматологов Центральной Азии, общественного объединения врачей ревматологов.

Врач высшей категории, владеет современными методами диагностики и лечения, успешно выполняет лечебно-диагностическую работу в базовых клиниках, участвует в консилиумах, проводимых в лечебных учреждениях города.

За заслуги в деле охраны здоровья населения Республики Казахстан награждена нагрудным значком «Қазақстан денсаулық сақтау ісінің үздігі», бронзовой медалью КазНМУ, «Алғыс хат» от МЗ РК.

Актуальные проблемы ревматологии

В рамках прошедшего 12–13 сентября 2013 года Международного конгресса «Медицинское образование в условиях глобализации рынка труда», приуроченного к празднованию 50-летнего юбилея АГИУВ, прошла специальная секция, посвященная обсуждению актуальных проблем современной ревматологии. Участие в ней известных специалистов в области ревматологии из дальнего и ближнего зарубежья позволило участникам секции – врачам-ревматологам со всех уголков Казахстана, узнать много нового и полезного о той отрасли здравоохранения, в которой они реализуют свои профессиональные знания.

Программа секции была составлена таким образом, что в ней нашли отражение самые «болевые точки» современной ревматологической науки и практики. И даже некоторые изменения ее первоначального варианта, вызванные тем, что кое-кто из спикеров не смог приехать на конгресс лично, не сузили тематику и глубину обсуждений, так как «замена игроков» была равнозначной.

Открыла работу секции интерактивная лекция заведующего кафедрой ревматологии НИИ Ревматологии РАМН, доктора медицинских наук из Москвы Владимира Васильевича Бадюкина «Спондилоартропатия. Новые подходы в диагностике и лечении». Проблема для современной ревматологии актуальнейшая анкилозирующим спондилитом (АС) в последние годы стали страдать и молодые люди, а это ранняя инвалидизация со всеми вытекающими негативными последствиями. Ситуация усугубляется тем, что диагностика АС, по словам докладчика, «желает лучшего» – от начала заболевания до установления окончательного диагноза порой проходит 8–10 лет, а то и больше. И основная загвоздка в том, что врачи не совсем верно оценивают воспалительную боль в спине, что очень важно для правильной диагностики АС. Тут надо

учитывать следующие критерии – утренняя скованность более 30 минут, уменьшение боли при нагрузке, но не в покое, боль преимущественно во второй половине ночи и боль в ягодичах, которая является клиническим проявлением сакроилита. Характерным признаком этого заболевания считается поза пациента, из-за значительной деформации позвоночника он «не видит солнца».

Для установки диагноза важно сделать рентгенологический снимок таза, потому что воспалительный процесс всегда начинается с крестцово-подвздошного сустава.

Но вот назначать всем таким больным МРТ вовсе не обязательно, считает московский специалист, это имеет смысл, если заболевание только начинается, и есть сомнения в диагнозе и наличии активного воспалительного процесса, который надо сразу же начать лечить.

В своей клинической практике доктор Бадюкин и его московские коллеги придерживаются Нью-Йоркских критериев АС, и хотя они составлены еще в 1984 году, работают до сих пор неплохо. Еще одно наблюдение – рекомендация: лабораторные тесты при данном заболевании не работают. Показатели СОЭ, С-реактивного белка у такого больного могут быть совершенно нормальными, но при этом наблюдается высокая активность заболевания, выраженные боли и т.д. Диагноз в таком случае выставляется по специальному индексу, который учитывает только клинические проявления. Лектор также обратил внимание казахстанских коллег на такую специфику АС, как постепенное начало заболе-



вания у лиц молодого возраста и высокий уровень заболеваемости среди мужчин. Если на прием пришел молодой человек с жалобами на боль в позвоночнике, это, скорее всего, анкилозирующий спондилоартрит (пик этого заболевания приходится на 18-25 лет), или симметричный моно или полиартрит, который бывает у одной трети больных. Поражаются в основном крупные и средние суста-

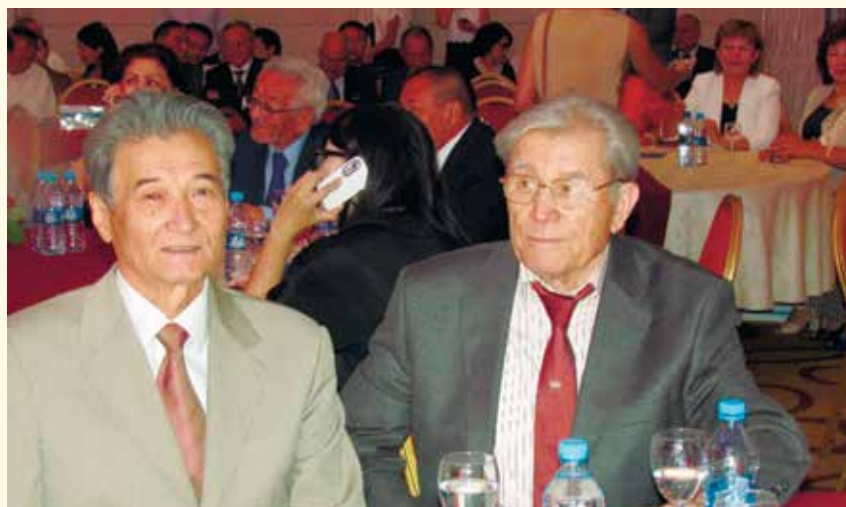
революцию в лечении АС. Точки их приложения – воспаления, восстановление функций, рентгенологическое прогрессирование и качество жизни. Докладчик сразу предостерег аудиторию – препаратов, которые влияют на рентгенологическое прогрессирование при АС, практически нет. Появились работы, свидетельствующие, что если проводить терапию ингибиторами фактора некроза опухоли

стствие болевого синдрома, должны принимать НПВП. Тем более, что базисных препаратов при этом заболевании практически нет.

Что касается терапии глюкокортикоидами, то особенность ее в том, что более высокая эффективность наблюдается не при системном введении, а при локальном, когда препарат вводится внутрь сустава. То есть «бросать таблетки преднизолона в рот при этой группе заболеваний, не очень хорошо», резюмирует докладчик. Низка и эффективность пульс-терапии сверхвысокими дозами метипреда. Действие базисной терапии совсем иное, чем при ревматоидном артрите, но врачи сплошь и рядом назначают больным АС метатрексат, на котором хорошо «идут» лишь больные с РА. Такой подход докладчик считает в корне неправильным и связывает большие надежды с ингибиторами фактора некроза опухоли. Это на сегодня главный прорыв при лечении АС, псориатического артрита и практически всех проявлений ревматических заболеваний. Справедливости ради нужно сказать, что эти препараты могут вызвать дерматит, проявления псориаза, но это случается очень редко, так что выбор «польза-вред» за этими препаратами, уверен доктор Бадюкин. На одном из ингибиторов ФНО – этернацепте, он остановился более подробно, дав развернутую характеристику действию нового и перспективного препарата.

Вопросам диагностики ревматических заболеваний посвятили свои презентации два эксперта из Германии.

Профессор, доктор медицины Ойген Файст из Берлина – заведующий отделением ревматологии и клинической иммунологии Университетского медицинского комплекса «Шарите». С этой клиникой у кафедры ревматологии АГИУВ и ее клинической базы Института болезней суставов г. Алматы, установлены прочные контакты, на ее базе уже идет обучение наших ревматологов. Интерактивная лекция доктора Файста «Вопро-



вы нижних конечностей, анкилозирования суставов рук не бывает никогда, как и стойких артритов межфаланговых суставов рук. Диагноз врачу подскажут ощущение скованности в пояснице, признаки сакраилита, ну и, конечно же, наличие 27-го лейкоцитарного антигена – «виновника» примерно 90 процентов случаев АС.

Что касается медикаментозной терапии анкилозирующего спондилоартрита, то она примерно такая же, как при ревматоидном артрите (РА) – симптомомодифицирующие препараты, НПВП, базисная терапия. Но каждая составляющая этого набора ЛС все же отличается своим воздействием. Это касается НПВП, глюкокортикоидов, базисной и интенсивной терапии. Например, пульс-терапия метипредом практически не оказывает влияние на течение АС, имеет очень слабую и кратковременную эффективность.

А вот препараты биологического действия сделали настоящую

(ИФНО) на протяжении восьми лет и более, то положительная динамика наблюдается, но все это требуется еще доказать.

Основа симптоматической терапии при АС, на что особо обратил внимание коллег доктор Бадюкин, это НПВП. Они оказывают действие практически на всех таких больных. Но есть одно неперемennое условие – лечение ими должно быть длительным и непрерывным, иначе не будет результата. В ходе одного исследования было выявлено, что у тех больных АС, которые в течение двух лет получали НПВП, не пропуская ни одного дня, рентгенологическое прогрессирование было выражено в 4 раза меньше, чем у тех, кто принимал НПВП «по требованию», когда появлялась боль или когда больной вспоминал, что надо принять лекарство.

Отсюда московский ревматолог делает вывод: все больные анкилозирующим спондилитом, несмотря на наличие или отсут-

сы современной диагностики в ревматологии» дала возможность ревматологам из казахстанской глубинки пообщаться с известным германским коллегой напрямую, не выезжая из страны.

Несомненным успехом современной ревматологии германский доктор медицины считает новые подходы в диагностике и лечении ревматологических заболеваний (РЗ), что особенно коснулось заболеваний суставов. Но расслабляться не приходится – впереди стоят еще более сложные задачи, особенно это касается васкулитов, васкулоидозов, СКВ и других заболеваний соединительной ткани. Недавно изменилась мировая классификация ревматических заболеваний, из них теперь удалены имена открывателей этих недугов, но зато стал понятнее патогенез заболеваний.

Докладчик начинает свое сообщение с тех РЗ, которые относятся к разряду редких, но, тем не менее, доставляющих много проблем, как самим больным, так и лечащим врачам. Например, на таком системном заболевании соединительной ткани, как гранулематоз. Оно тоже относится к редким заболеваниям, но в ревматологических стационарах накапливается довольно много таких больных. В Берлине, к примеру, сейчас около 200 человек живут с таким диагнозом, и по 30-40 пациентов прибавляется каждый год. Страдают им в основном мужчины, в возрасте 50 лет и старше. В клинику «Шарите» приезжают с таким диагнозом отовсюду – профессор показывает на слайдах свою пациентку из Баку.

Цель лечения ревматических заболеваний, включая и редкие – стойкая ремиссия. Рекомендациями EULAR предусмотрено добиваться ремиссии у 50 процентов больных с РЗ в течение 10 лет. Пока этого удастся достичь лишь в отношении десяти процентов таких больных.

Еще один спикер из Германии – доктор медицины, профессор Дирк Роггенбург заведует кафедрой молекулярной диагностики и контро-

ля качества Университета Лаузиц. В этой сфере медицинских знаний работает давно и основательно – помимо кафедры, руководит двумя диагностическими компаниями.

Свою презентацию на конгрессе профессор Роггенбург посвятил современным методам диагностики ревматических заболеваний. Она традиционна – сбор анамнеза и прочее, но очень большую роль при этом эксперт отводит лабораторным исследованиям. Дело в том, что существует большое количество аутоиммунных заболеваний, и только в условиях лаборатории можно определить наличие

– обращается к аудитории лектор, – Если у нас есть отрицательный ответ, то велика вероятность, что у этого больного нет аутоиммунного заболевания. Но если ответ положительный, тогда надо провести подтверждающий тест и выяснить «первоисточник» заболевания. Самые чувствительный метод для скрининга антител у больных с РЗ – это непрямая реакция флуоресценции. И здесь мы используем клеточные тесты для определения т.н. антинуклеарных антител.

Это был один из первых тестов, ставший доступным для ревматологов Германии еще в 70-х годах



аутоантител в организме больного человека, и на основе этих данных поставить достоверный диагноз. Для этого требуется проведение большого количества исследований, и не каждая лаборатория может справиться с таким объемом работы, располагает соответствующим оборудованием. Для этого также надо разрабатывать диагностические подходы – поэтапные, которым в германских лабораториях отдается большее предпочтение, и одноэтапные. Положительную оценку профессор Роггенбург дает скрининговым тестам, которые имеют большую чувствительность, в результате чего, как выразился лектор, прекрасно владеющий русским языком, имеют «предсказательную ценность отрицательного результата».

Почему это так важно для врача?

минувшего столетия. Есть у него, конечно, и недостатки, к примеру, отсутствие автоматизации при обработке полученных данных. Но есть и преимущества – это самое комплексное мультипараметровое исследование. На каждом полученном исследователем с помощью этого метода слайде – клетки, внутри которых можно увидеть сотню-полторы потенциальных антигенов для определения антител. Чтобы усовершенствовать так полюбившийся германским исследователям диагностический метод, ученые Университета Лаузиц под руководством профессора Роггенбурка разработали технологию по его автоматизации. Она получила название Aklides и уже хорошо зарекомендовала себя в ходе проведения серологических исследований больных с РЗ. Еще один

плюс – Aklides может подтвердить повреждения двух спиралей ДНК, что уже взяли на вооружение немецкие онкологи, радиологи и врачи других специализаций.

Проблеме иммуногенности ГИБП – генно-инженерных биологических препаратов в лечении ревматологических заболеваний посвятила свое выступление заведующая лабораторией клинической иммунологии и молекулярной биологии ревматических заболеваний НИИ ревматологии Российской академии медицинских наук, д.м.н., профессор Елена Николаевна Александрова.

ГИБП для казахстанских ревматологов – уже не дверь «за семью печатями», но сказать, что они получили у нас повсеместное распространение, тоже нельзя. Препараты этого ряда недешевы, в Перечень ГОБМП они не входят, но интерес к ним со стороны пациентов есть. Потому лекцию московского профессора аудитория слушает очень внимательно.

Каковы механизмы действия ГИБП, за счет чего улучшается терапевтическая эффективность такого лечения? Какие факторы влияют на иммуногенность генно-инженерных биологических препаратов? Лектор освежает в памяти коллег знания из университетских курсов о биохимии, молекулярной биологии. История создания генно-инженерных биологических препаратов не проста, она начиналась с мышинных антинуклеарных антител к Т-лимфоцитам, которые, однако, не нашли широкого применения в клинической практике, и были заменены человеческими полипептидными цепочками, что позволило значительно снизить иммуногенность данных препаратов. Затем начали разрабатывать новые поколения нуклеарных антител, которые уже были более приближены к человеческим аналогам.

После основательной лекции профессора Александровой знания о ГИБП у наших казахстанских ревматологов значительно

расширились, лектор вооружила их также характеристиками всех новых препаратов этого ряда. Они уже есть в арсенале российских ревматологов, вскоре предстоит широко осваивать их и нашим врачам.

Да и другие эксперты, приглашенные на конгресс, в первую очередь, зарубежные, делали акцент в своих презентациях именно на генно-инженерные биологические препараты в лечении ревматологических заболеваний.

Так, например, научный директор Тедек-Мейджи Фарма (г. Мадрид, Испания), доктор Мария Пилар Коронел посвятила свое выступление мировой практике лечения остеоартроза внутрисуставными методами.

Эффективность ГИБП, которые вводятся напрямую в больной сустав, уже подтверждена рядом авторитетных международных исследований, что лектор проиллюстрировала в своей презентации на примере препарата Адант японского производства.

Хондропротекторам в ревматологии посвятил свою вторую лекцию спикер из Москвы, профессор Бадюкин, выбрав «мишенью» для разговора остеоартроз. ОА в последние годы очень досаждают человечеству, по статистике, им страдает 50 процентов населения планеты старше 50 лет, а после 70-75 лет – все сто процентов. Основной тип ОА – гонартроз, при котором поражаются коленные суставы. Чаще им страдают женщины, бывшие спортсмены, получавшие травмы, люди с избыточной массой тела, а также имеющие слабые мышцы, дефицит витамина D, получающие ГЗТ, курящие и пр.

Центральное место в причинах развития ОА – дегградация, деформация хряща. Хотя у нас до сих пор идет путаница с диагностикой – что отнести к остеоартрозу, что к остеоартриту (на Западе такой болезни, как ОА, нет, там это называется остеоартрит), механизм воспалительного процесса в суставах аналогичен.

Говоря о фармакотерапии ОА, докладчик, прежде всего, остановился на базисной терапии. Она известна всем ревматологам, но на что профессор Бадюкин обращает особое внимание? На роль хондопротекторов в лечении остеоартрозов и других этих заболеваний. Они, по мнению российского эксперта, оказывают благоприятное влияние на исход ОА, надо только иметь в виду, что принимать эти препараты надо долго, минимум два года. Хондроксид можно вносить с фонофорезом, что позволяет напрямую донести вещество до больного сустава. К примеру, в тех же Штатах отношение к хондропротекторам прохладное, там, как шутя выразился Владимир Васильевич, «главный препарат – парацетамол».

После окончания презентации московскому профессору было задано больше всего вопросов из аудитории. Они касались и новых методик лечения ОА, и влияния БАДов на исход заболевания, и роль физиотерапии при лечении ОА – то есть того, с чем сталкивается участковый ревматолог в повседневной практике. На все свои вопросы врачи получили исчерпывающие ответы, многие из которых заставили задуматься. Так, физиопроцедуры в лечении остеоартроза, по мнению профессора Бадюкина, не оказывают никакого принципиального значения на исход заболевания. А вот что касается многочисленных рекламных «панаций», предлагаемых страждущим, то он выразился на этот счет так:

– При остеоартрозе предлагается такое огромное количество лекарств, мазей, кремов, гомеопатических средств, что приходится только удивляться, что у нас еще есть больные остеоартрозом!

Разобраться во всем этом после участия в секции по ревматологии казахстанским ревматологам станет намного легче. На это и рассчитывали организаторы проведенного конгресса.

Подготовила
Наталья ТОДОРОВА

Мнение экспертов, обмен опытом

В фокусе – Европейские рекомендации по сердечной недостаточности: дальнейший прогресс во внедрении данных доказательной медицины



Профессор Леонид Георгиевич Воронков

Согласно обновленным рекомендациям Европейского общества кардиологов (ESC) по диагностике и лечению острой и хронической сердечной недостаточности (2012), алгоритм обследования пациентов с профильной патологией предусматривает использование различных диагностических методик. Всем лицам с подозрением на СН показано проведение эхокардиографии (ЭхоКГ), электрокардиографии (ЭКГ), рентгенографии грудной клетки (РГК), общеклинических лабораторных анализов, определение уровня натрийуретических пептидов.

У ряда пациентов в соответствии с показаниями возникает необходимость в расширенном обследовании. Первичная диагностика СН в случае острого начала заболевания предусматривает обязательные ЭКГ и РГК, тогда как при отсутствии симптомокомплекса, характерного для острого дебюта СН, РГК может быть отложена. В дальнейшем по возможности

всем пациентам проводится ЭхоКГ, позволяющая наиболее точно верифицировать диагноз СН. Если по каким-либо причинам осуществить ЭхоКГ не удалось, следует прибегнуть к экспресс-анализу для определения уровней натрийуретических пептидов.

Необходимо подчеркнуть, что в последних рекомендациях ESC претерпели изменения и подходы к лечению систолической ХСН. Для пациентов с ХСН II-IV функциональных классов (ФК) по NYHA перечень стандартных средств фармакотерапии, включавший ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (иАПФ), блокаторы рецепторов ангиотензина II (БРА), β -блокаторы и антагонисты минералокортикоидных рецепторов (АМР), дополнен ивабрадином (для категории больных с синусовым ритмом при его частоте ≥ 70 в минуту). Кроме того, расширились показания к назначению АМР за счет пациентов с СН II ФК по NYHA. К препаратам второго ряда для лечения СН в обновленных положениях ESC отнесены дигоксин, гидралазин в комбинации с изосорбида динитратом, а также препараты омега-3 полиненасыщенных жирных кислот (ПНЖК), отсутствовавшие в указанном списке ранее. Нововведения коснулись и трактовки роли отдельных классов фармакологических средств в стратегии лечения СН. В частности, на современном этапе иАПФ в сочетании с β -блокаторами рекомендованы всем больным с симптомной ХСН (II-IV ФК по NYHA) и фракцией выброса (ФВ) $\leq 40\%$ с целью снижения риска госпитализаций и преждевременной смерти.

В качестве β -блокаторов, применяемых в сочетании с иАПФ для снижения частоты госпитализаций и преждевременной летальности пациентов с ХСН, ESC рекомендует использовать бисопролол, карведилол, метопролола сукцинат или небиволол. Важно подчеркнуть, что в рекомендациях ESC 2012 года прослеживается определенное усиление позиций карведилола в лечении пациентов с ХСН. В тексте рекомендаций указывается, что карведилол является единственным β -блокатором, обладающим редуцирующим влиянием на риск смерти амбулаторных пациентов с ХСН IV ФК по NYHA и ФВ $\leq 25\%$ (исследование COPENICUS, 2001) и доказанной способностью уменьшать риск смерти постинфарктных больных с ФВ $\leq 40\%$ (CAPRICORN, 2001). Приводятся данные о том, что карведилол в большей мере, чем бисопролол и метопролол CR/XL, снижает абсолютный риск смерти при ХСН (7,1 против 4,3%; NNT (количество пациентов, которых необходимо пролечить для предупреждения одного летального исхода) – 14 против 23), а также о том, что согласно результатам субанализа исследования COPENICUS может быть с достаточной безопасностью титрован у больных с недавней декомпенсацией. В отношении АМР (эплеренона, спиронолактона) в обновленных рекомендациях указано, что данный класс лекарственных препаратов показан всем пациентам с симптомной ХСН (II-IV ФК по NYHA) и ФВ $\leq 35\%$ в дополнение к лечению иАПФ (или БРА) и β -блокаторами с целью снижения риска госпитализаций по

поводу СН и преждевременной смерти. Основанием для этого положения послужили результаты исследования EMPHASIS-HF (Eplerenone in Patients with Systolic Heart Failure and Mild Symptoms), опубликованные F. Zannad и соавт. в 2001 году и указывающие на то, что эплеренон на 24% эффективнее плацебо снижал риск смерти от любых причин в группе пациентов с СН и на 42% активнее уменьшал частоту госпитализаций по поводу данного заболевания ($p=0,008$ и $p<0,001$ соответственно). В 2012 году перечень стандартных средств, рекомендуемых ESC для терапии систолической ХСН, был расширен за счет ивабрадина, который в настоящее время показан к назначению пациентам с симптомной ХСН (II-IV ФК по NYHA), $ФВ \leq 35\%$ и синусовым ритмом в тех случаях, когда частота сердечных сокращений (ЧСС) больного сохраняется на уровне ≥ 70 в минуту, несмотря на лечение β -блокаторами (в целевой или максимально переносимой дозе), иАПФ (БРА) и АМР. Целесообразность включения ивабрадина в состав первой линии терапии систолической ХСН оправдана его положительным влиянием на исходы данного заболевания. Субанализ результатов исследования SHIfT (2012) продемонстрировал способность ивабрадина уменьшать частоту госпитализаций по поводу СН у больных с исходной ЧСС ≥ 75 в минуту на 30%, риск сердечно-сосудистой и общей смерти на 17%, а также вероятность летального исхода вследствие СН – на 39%. При этом в соответствующей публикации (K. Swedberg и соавт.) указано, что улучшение прогноза зависит не от дозы β -блокатора, а от степени уменьшения ЧСС на фоне применения комбинации β -блокатора и ивабра-

дина. Увеличение частоты назначения ивабрадина в когорте пациентов с систолической ХСН, у которых сохранен синусовый ритм, а величина ЧСС составляет ≥ 70 в минуту, представляется перспективным резервом улучшения исходов заболевания и уменьшения смертности больных в Украине, поскольку сегодня около 77,4% из них имеют ЧСС ≥ 70 в минуту и лишь 11,8% принимают ивабрадин. Заслуживают внимания положения новых рекомендаций, регламентирующие применение имплантированных кардиовертеров. В частности, указанный метод лечения показан в качестве средства первичной профилактики внезапной сердечной смерти у пациентов с ХСН (II-IV ФК по NYHA) и $ФВ \leq 35\%$, не менее 3 мес получавших оптимальную фармакотерапию (иАПФ/БРА, β -блокаторы, АМР), а также для вторичной профилактики у больных, имеющих в анамнезе симптомы гемодинамически значимых желудочковых аритмий (устойчивая желудочковая тахикардия, фибрилляция желудочков). К сожалению, частота проведения имплантации кардиовертеров при ХСН остается в Украине крайне низкой (0,2%, по данным среза UNIVERSE, в сравнении с 12% в странах Европейского союза). В последнем пересмотре рекомендаций ESC была уточнена и усилена роль кардиосинхронизирующей терапии в стратегии лечения больных с ХСН. Показания к ее применению были расширены за счет пациентов с ХСН (II ФК по NYHA) и синусовым ритмом, находящихся на оптимальной фармакотерапии, с $ФВ \leq 30\%$ и $QRS \geq 130$ мс (при графике блокады левой ножки пучка Гиса) или $QRS \geq 150$ мс (при несоответствии графики комплекса QRS блокаде левой ножки пучка Гиса).



Профессор кафедры внутренних болезней и общей практики семейной медицины Донецкого национального медицинского университета им. М. Горького, доктор медицинских наук Андрей Эдуардович Багрий остановился на результатах, полученных в международных исследованиях, и поделился собственным опытом лечения пациентов с ХСН.

– Лечение больных с ХСН основано на результатах целого ряда исследований, в которых была показана эффективность комбинированного назначения нескольких групп препаратов. В настоящее время наиболее эффективной является схема с использованием иАПФ, β -адреноблокаторов, ивабрадина, альдостерона и, при необходимости, сердечных гликозидов и диуретиков. ИАПФ являются краеугольным камнем современного лечения как ИБС (и острых, и хронических ее вариантов), так и ХСН (на всех этапах прогрессирования). В лечении ХСН β -адреноблокаторы являются базисным классом, что обеспечивает им (при отсутствии противопоказаний) бесспорное место среди терапевтических подходов у обсуждаемой группы пациентов. Из β -адреноблокаторов следует использовать лишь те, в отношении которых в крупных рандомизированных клинических исследованиях получены данные о позитивном влиянии на сердечно-сосудистый прогноз при ХСН. В лечении ХСН среди β -адреноблокаторов достойное место занимает карведилол. В ряде масштабных исследований (CHRISTMAS, CAPRICORN, US Carvedilol Study, COPERNICUS) было показано, что препарат способствует существенному улучшению параметров постинфарктного ремоделирования ЛЖ, а главное – обеспечивает значительный благоприятный эффект на сердечно-сосудистый прогноз у постинфарктных лиц, пациентов с ХСН различной степени – от

умеренной до выраженной и тяжелой. Карведилол может рассматриваться в качестве одного из β -адреноблокаторов выбора у постинфарктных больных как до развития клинических проявлений ХСН, так и на разных этапах прогрессирования ХСН. Кроме этих двух групп препаратов, достойное место в терапии пациентов с ХСН относительно недавно занял селективный и специфичный ингибитор If-каналов синусового узла ивабрадин.

Согласно европейским рекомендациям по ведению пациентов с ХСН данный препарат включен в алгоритм лечения указанной группы пациентов. В США также обратили внимание на положительные свойства ивабрадина. В настоящее время изучается эффективность применения ивабрадина при стабильной стенокардии, ХСН с сохраненной ФВ, острой СН и остром коронарном синдроме. В одном из исследований снижение ЧСС на фоне приема ивабрадина ассоциировалось с улучшением саркоплазматического ретикулума (возможно, за счет уменьшения неблагоприятных последствий перегрузки кальцием). Кроме того, впечатляющие результаты были получены в лечении пациентов с тахикардией: удалось устранить 75% связанных с тахикардией симптомов, тахикардия устойчиво снижалась вне зависимости от времени суток, на пике нагрузки, при этом практически не отмечалось побочных эффектов. Согласно последним данным наиболее выраженный эффект ивабрадина наблюдается у пациентов с ЧСС ≥ 75 в минуту, при достижении ЧСС < 60 в минуту. Однако остается открытым вопрос о том, как осуществлять титрование доз других лекарственных средств на фоне приема ивабрадина.

В собственном исследовании, в котором под наблюдением находился 41 постинфарктный больной (27 мужчин и 14 женщин, средний возраст $61,7 \pm 10,4$ года, с ХСН II-III ФК по NYHA), про-



дилось сравнение особенностей титрования дозы карведилола изолированно и в сочетании с ивабрадином. У всех отмечался синусовый ритм, исходная ЧСС составила $83,8 \pm 11,6$ в минуту; исходное систолическое артериальное давление $133,3 \pm 13,8$ мм рт. ст. К моменту начала наблюдения пациенты по разным причинам более 2 мес не принимали β -адреноблокаторы; ранее они также не получали ивабрадин. Всем больным в дополнение к стандартной терапии ХСН и хронической ИБС назначали карведилол, начиная со стартовой дозы 3,125 мг 2 раза в сутки с ее увеличением в 2 раза каждые 2 нед (при возможности), целевой дозой считали 100 мг/сут (или максимальную переносимую в пределах этой целевой). Пациентов разделили на две группы (сравнимые по полу, возрасту, особенностям перенесенного ИМ и выраженности ХСН). Группа А (n=21) получала только карведилол; группа В (n=20) с 1-2-го дня титрования дозы карведилола (после установления переносимости первых доз β -адреноблокатора) принимала ивабрадин в дозе 10 мг/сут; спустя месяц на фоне стандартного титрования карведилола при сохранении ЧСС > 70 в минуту дозу ивабрадина увеличивали до 15 мг/сут. Период наблюдения составил 3 мес. В динамике оценивали особенности титрования дозы карведилола (длительность,

процент достижения целевой дозы, средние достигнутые дозы), ЧСС, АД, ФВ ЛЖ, результаты теста с 6-минутной ходьбой и ФК ХСН по NYHA. Дозы карведилола, составляющие $\geq 50\%$ от целевой, в конце титрования были достигнуты у 4 больных группы А и у 9 – группы В. Наиболее частыми причинами (в равной мере для обеих групп) «недотитрования» доз β -адреноблокаторов служили гипотензия, головокружение, ухудшение симптомов ХСН, реже – симптомы бронхообструкции. Результаты титрования и динамика изучавшихся клинико-инструментальных показателей существенно различались между группами. В группе В по сравнению с группой А отмечен значительно меньший период титрования карведилола и более высокие его средние дозы на момент завершения титрования. Также в группе В наблюдались более выраженные степень снижения ЧСС в процессе титрования, степень повышения ФВ ЛЖ, степень увеличения дистанции 6-минутной ходьбы.

Таким образом, добавление ивабрадина позволило уменьшить продолжительность периода титрования β -адреноблокаторов и достичь его более высокой дозы (последний эффект может оказаться значимым в отношении дополнительного благоприятного эффекта на риск внезапной смерти у таких пациентов).

Третье универсальное определение инфаркта миокарда

Kristian Thygesen, Joseph S. Alpert, Allan S. Jaffe, Maarten L. Simoons, Bernard R. Chaitman and Harvey D. White: авторский коллектив при участии ESC/ACCF/ANA/WHF Рабочая группа для формулировки Универсального определения инфаркта миокарда.

Авторы/Члены Рабочей группы: Kristian Thygesen (Дания)*, Joseph S. Alpert, (США)*, Harvey D. White, (Новая Зеландия)*, Подгруппа по биомаркерам: Allan S. Jaffe (США), Hugo A. Katus (Германия), Fred S. Apple (США), Bertil Lindahl (Швеция), David A. Morrow (США), Подгруппа по интерпретации ЭКГ: Bernard R. Chaitman (США), Peter M. Clemmensen (Дания), Per Johanson (Швеция), Hanoch Hod (Израиль), Подгруппа по подготовке графического изображения: Richard Underwood (Соединенное Королевство), Jeroen J. Vax (Нидерланды), Robert O. Bonow (США), Fausto Pinto (Португалия), Raymond J. Gibbons (США), Подгруппа по классификации: Keith A. Fox (Соединенное Королевство), Dan Atar (Норвегия), L. Kristin Newby (США), Marcello Galvani (Италия), Christian W. Hamm (Германия), Подгруппа интервенционных кардиологов: Barry F. Uretsky (США), Ph. Gabriel Steg (Франция), William Wijns (Бельгия), Jean-Pierre Bassand (Франция), Philippe Menasche (Франция), Jan Ravkilde (Дания), Подгруппа по клиническим исследованиям и регистрам: E. Magnus Ohman (США), Elliott M. Antman (США), Lars C. Wallentin (Швеция), Paul W. Armstrong (Канада), Maarten L. Simoons (Нидерланды), Подгруппа по вопросам сердечной недостаточности: James L. Januzzi (США), Markku S. Nieminen (Финляндия), Mihai Gheorghiad (США), Gerasimos Filippatos (Греция), Подгруппа по вопросам эпидемиологии: Russell V. Luepker (США), Stephen P. Fortmann (США), Wayne D. Rosamond (США), Dan Levy (США), David Wood (Соединенное королевство), Подгруппа по вопросам глобального развития: Sidney C. Smith (США), Dayi Hu (Китай), Jose-Luis Lopez-Sendon (Испания), Rose Marie Robertson (США), Douglas

Перевод рекомендаций осуществлен секцией молодых кардиологов Российского кардиологического общества. Переводчики: Кочергин Н.А., Кочергина А.М.
* Соавторы/сопредседатели, ответственные за переписку: Professor Kristian Thygesen, Department of Cardiology, Aarhus University Hospital, Tage-Hansens Gade 2, DK-8000 Aarhus C, Denmark. Tel: +45 7846-7614; fax: +45 7846-7619; E-mail: kristhyg@rm.dk. Professor Joseph S. Alpert, Department of Medicine, Univ. of Arizona College of Medicine, 1501 N. Campbell Ave., P.O. Box 245037, Tucson AZ 85724, USA, Tel: +1 520 626 2763, Fax: +1 520 626 0967, E-mail: jalpert@email.arizona.edu. Professor Harvey D. White, Green Lane Cardiovascular Service, Auckland City Hospital, Private Bag 92024, 1030 Auckland, New Zealand. Tel: +64 9 630 9992, Fax: +64 9 630 9915, Email: harveyw@adhb.govt.nz.
© Европейское общество кардиологов, Фонд Американского Колледжа Кардиологов, Американская Ассоциация Сердца, Всемирная Федерация Сердца 2012. По всем вопросам обращаться: journals.permissions@oup.com

Weaver (США), Michal Tendera (Польша), Alfred A. Bove (США), Alexander N. Parkhomenko (Украина), Elena J. Vasilieva (Россия), Shanti Mendis (Швейцария).

Комитет ЕОК по разработке практических рекомендаций:

Jeroen J. Vax, (председатель) (Голландия), Helmut Baumgartner (Германия), Claudio Seconi (Италия), Veronica Dean (Франция), Christi Deaton (Соединенное королевство), Robert Fagard (Бельгия), Christian Funck-Brentano (Франция), David Hasdai (Израиль), Arno Hoes (Нидерланды), Paulus Kirchhof (Германия/Соединенное Королевство), Juhani Knuuti (Финляндия), Philippe Kolh (Бельгия), Theresa McDonagh (Соединенное Королевство), Cyril Moulin (Франция), Bogdan A. Popescu (Румыния), Zeljko Reiner (Хорватия), Udo Sechtem (Германия), Per Anton Sirnes (Норвегия), Michal Tendera (Польша), Adam Torbicki (Польша), Alec Vahanian (Франция), Stephan Windecker (Швейцария).

Рецензенты документа: Joao Morais, (Португалия), Carlos Aguiar (Португалия), Wael Almahmeed (ОАЭ), David O. Arnar (Исландия), Fabio Barili (Италия), Kenneth D. Bloch (США), Ann F. Bolger (США), Hans Erik Botker (Дания), Biykem Bozkurt (США), Raffaele Bugiardini (Италия), Christopher Cannon (США), James de Lemos (США), Franz R. Eberli (Швейцария), Edgardo Escobar (Чили), Mark Hlatky (США), Stefan James (Швеция), Karl B. Kern (США), David J. Moliterno (США), Christian Mueller (Швейцария), Aleksandar N. Neskovic (Сербия), Burkert Mathias Pieske (Австрия), Steven P. Schulman (США), Robert F. Storey (Соединенное Королевство), Kathryn A. Taubert (Швейцария), Pascal Vranckx (Бельгия), Daniel R. Wagner (Королевство Люксембург).

Информация об авторах доступна на www.escardio.org/guidelines

Опубликовано онлайн 24 августа 2012.

ОПРЕДЕЛЕНИЕ ИНФАРКТА МИОКАРДА

Критерии определения острого инфаркта миокарда

Термин «инфаркт миокарда» (ИМ) следует использовать в тех случаях, когда имеет место доказанный некроз миокарда вследствие длительно острой ишемии миокарда. В этом случае, ниже следующие критерии могут быть использованы для установления диагноза:

- Выявление повышения и/или закономерной динамики снижения кардиоспецифических ферментов (предпочтительнее – тропонин) в сочетании хотя бы с одним из ниже следующих критериев:

- Симптомы ишемии миокарда.
- Диагностически значимая элевация сегмента ST либо впервые зарегистрированная блокада левой ножки пучка Гиса (БЛНПГ).
- Патологический зубец Q на ЭКГ.
- Появление нежизнеспособного миокарда или выявление зон гипо- /акинеза.
- Выявление интракоронарного тромбоза на ангиографическом или патологоанатомическом исследовании.
- Кардиальная смерть с симптомами, позволяющими предположить ишемию миокарда и предшествующими изменениями на ЭКГ, трактуемыми как ишемические, впервые зарегистрированная БЛНПГ, которая имела место до получения ре-

зультата анализа на маркеры некроза миокарда, либо произошедшая до момента ожидаемого повышения их концентрации в крови.

- ЧКВ-ассоциированный ИМ устанавливается на основании повышения концентрации тропонина ($>5 \times 99$ процентиля URL) у лиц с исходно нормальными его значениями (≤ 99 процентиля URL), либо повышением на 20% и более в тех случаях, когда его уровень исходно повышен. Дополнительно обращают внимание на клинические признаки ишемии миокарда, вновь возникшие ишемические изменения на ЭКГ, осложнения коронарной ангиографии и выявление нежизнеспособного миокарда или атипичного движения стенок миокарда по данным эхокардиографии.
- Тромбоз стента при ИМ, выявленный на коронароангиографии или патологоанатомическом исследовании, в условиях ишемии миокарда и повышения и/или последующей закономерной динамики уровня кардиоспецифических ферментов около 99 процентиля URL.
- АКШ-ассоциированный ИМ устанавливается на основании повышения концентрации тропонина ($>10 \times 99$ процентиля URL) у лиц с исходно нормальными его значениями (99 процентиля URL). Дополнительными критериями служат: появление патологического зубца Q на ЭКГ, ранее не регистрируемая БЛНПГ, ангиографически подтвержденная окклюзия шунта или нативной коронарной артерии ангиографии и выявление нежизнеспособного миокарда или атипичного движения стенок миокарда по данным эхокардиографии.

Критерии определения первичного инфаркта миокарда

Любой из нижеследующих критериев делает вероятным диагноз первичного ИМ:

- Патологический зубец Q на ЭКГ при отсутствии иных объективных причин для его появления.
- Визуализация очага нежизнеспособного миокарда, истонченного и утратившего контрактность при отсутствии иных (не ишемических) причин для подобного.
- Признаки первичного ИМ по данным патологоанатомического исследования.

Введение

Инфаркт миокарда (ИМ) можно распознать по наличию клинической симптоматики, электрокардиографических (ЭКГ) критериев, повышению уровня кардиоспецифических ферментов (маркеров некроза миокарда), либо с помощью методов визуализации или патологоанатомически. Эта нозология во всем мире является ведущей причиной нетрудоспособности и лидирует в структуре смертности населения. ИМ может стать дебютом ИБС, либо быть проявлением ИБС у лиц с установленным диагнозом. Данные о

частоте ИМ позволяют оценить бремя ИБС в популяции, особенно если собирать стандартизованные данные, позволяющие четко разграничивать первичный и повторный ИМ. С позиции эпидемиологии, частота новых случаев ИМ в популяции может рассматриваться как показатель, отражающий распространенность ИБС в популяции. Термин «инфаркт миокарда» может иметь психологическое и юридическое значение, как для человека, так и для общества в целом. Данное заболевание является ведущей проблемой современности, и используется как конечная точка в клинических и наблюдательных исследованиях, и как показатель качества работы системы здравоохранения. Именно поэтому точное и общепринятое определение данной нозологии является очень важным.

В прошлом существовал общий консенсус в отношении клинического синдрома, определяемого как инфаркт миокарда. При изучении эпидемиологии ИМ, Всемирная организация здравоохранения (ВОЗ) использовала как критерии диагноза клинические симптомы, ЭКГ-критерии и кардиоспецифические ферменты. Вместе с этим, разработка более чувствительных и специфичных маркеров повреждения миокарда и методов визуализации позволяет верифицировать малые очаги некроза. Кроме того, успешное внедрение новых методов лечения ИМ, привело к уменьшению степени повреждения и некроза миокарда при тех же клинических проявлениях, что и ранее. Представляется важным разграничение различных состояний, способных привести к развитию ИМ, таких как «спонтанный» ИМ и ИМ, ассоциированный с проведением манипуляций. Практикующие врачи, иные работники системы здравоохранения, а также пациенты нуждаются в актуальном определении ИМ.

В 2000 году Первая Рабочая Группа по ИМ представила новую дефиницию ИМ, которая гласила, что любой некроз вследствие миокардиальной ишемии должен быть расценен как ИМ [1]. В дальнейшем, указанный принцип был положен в основу Консенсуса по Универсальному определению ИМ 2007 года, в тексте которого подчеркивалось, что к ИМ способны привести различные состояния [2]. Этот документ был поддержан медицинским сообществом во всем мире в лице Европейского общества кардиологов (ESC), Фонда Американского Колледжа Кардиологов (ACCF), Американской Ассоциации Сердца (AHA), Всемирной Федерации Сердца (WHF) и принят Всемирной Организацией Здравоохранения (ВОЗ) [3]. Несмотря на это, необходима разработка более чувствительных методов индикации миокардиального некроза, особенно в тех ситуациях, когда некроз миокарда имеет место у пациентов в критическом состоянии, после проведенного чрескожного коронарного вмешательства (ЧКВ) или у кардиохирургического пациента в раннем послеоперационном периоде. Третье универсальное определение ИМ стало результатом объединенных усилий ESC/ACCF/AHA/WHF по интеграции новых данных и существующих подходов, и которое включило по-

нятие о том, что очень малый объем миокардиального некроза может быть верифицирован с помощью биохимических маркеров и/или методов визуализации.

Патологические характеристики ишемии и инфаркта миокарда ИМ это процесс гибели клеток сердечной мышцы вследствие длительной ишемии. Гибель миокардиоцитов происходит не одновременно, а, как показано в эксперименте, по прошествии 20 минут, или менее того, у некоторых лабораторных животных [4]. С момента образования некротической ткани до возможности ее макро- или микроскопического патологоанатомического определения проходит несколько часов. Длительность ишемии, способной привести к некрозу составляет 2-4 часа, этот зависит от наличия коллатералей в ишемизированной зоне, стойкой или интермиттирующей окклюзии коронарной артерии, чувствительности клеток миокарда к ишемии, феномена ишемического прекодиционирования, индивидуальной потребности в кислороде и нутриентах [2]. Патофизиологический процесс рубцевания обычно занимает 5-6 недель. Реперфузия может оказать значительное влияние на макро- и микроскопическую картину.

Определение биомаркеров повреждения миокарда

Повреждение миокарда определяют при повышении уровня кардиоспецифических ферментов крови, таких как тропонин и МВ КФК [2]. Сердечные тропонины Т и I являются частью сократительного аппарата кардиомиоцита и вырабатываются только в сердечной мышце. В то время как повышение концентрации данных ферментов в крови достоверно свидетельствует о повреждении миокарда с некрозом, оно не отражает патофизиологического механизма данного повреждения [5]. Высвобождение миокардиальных белков может быть обусловлено различными механизмами, начиная от нормального процесса замещения клеток, апоптоза, высвобождением продуктов деградации тропонинов, повышенной проницаемости клеточных мембран, и заканчивая некрозом миоцитов [6]. Согласно законам патофизиологии, некроз миокарда вследствие ишемии определен как ИМ.

Необходимо понимать, что некротический процесс в миокардиоцитах, обнаруживаемый гистологически, может быть обусловлен не только ишемией. Незначительное повреждение миокарда с некрозом может определяться при сердечной недостаточности, почечной дисфункции, нарушениях сердечного ритма, легочной эмболии, а также чрескожных коронарных вмешательств и хирургических вмешательствах на коронарных артериях. Данные состояния не должны быть классифицированы как ИМ или осложнения указанных процедур, а должны расцениваться как повреждение миокарда, как показано на рисунке 1. Известны ситуации, когда клинически сложно установить причины, указанные на рисунке 1. В этой связи, очень важно разделять причины острого повышения



Рисунок 1. Рисунок иллюстрирует различные состояния и синдромы, которые могут сопровождаться повреждением миокарда с гибелью его клеток, что подтверждается повышенным уровнем тропонинов. Вне зависимости от этого, при наличии типичной клиники миокардиальной ишемии и закономерной динамики кардиоспецифических ферментов, наиболее вероятен ИМ

содержания тропонинов в крови от хронического их повышения. Причины повышения тропонинов представлены в таблице 1. Различные возможные причины повышения кардиоспецифических ферментов должны быть подробно описаны в медицинской документации.

Наиболее предпочтительным маркером некроза кардиомиоцитов признан тропонин Т и I ввиду его высокой чувствительности и специфичности. Определение повышения и последующего закономерного снижения кардиоспецифических ферментов является необходимым условием для верификации диагноза ИМ [7]. Повышение уровня тропонина определяется как значение превышающее 99 перцентиль нормального референсного значения для популяции (верхний референсный предел (URL)). 99 диагностический перцентиль как уровень выше которого диагностируется ИМ должен определяться в каждой лаборатории с надлежащим контролем качества [8, 9]. Значения 99 перцентиля URL определяемого производителями, в том числе для высокочувствительных анализов, находящихся в разработке могут быть найдены во вкладышах-описаниях или последних публикациях [10–12]. Результат следует представить в нг/л, либо пг/мл в виде целых чисел. Критерии повышения уровня тропонинов индивидуальны для каждой конкретной лаборатории, но могут быть определены исходя из профиля анализа, в том числе для высокочувствительных анализов [10, 11]. Оптимальная точность, определяемая коэффициентом вариации 99 перцентиля URL для каждого анализа должна быть $\leq 10\%$. Более высокая лабораторная чувствительность дает возможность отслеживать динамику изменения активности фермента

КЛИНИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

в крови [13]. Использование недостаточно точных реактивов может затруднить диагностику, но не способствует ложноположительному результату [10, 11].

Забор крови на биомаркеры должен быть произведен в момент поступления и повторен в течение 3-6 часов. В последующем, забор крови необходим при повторных эпизодах ишемии, а также в случаях, когда время начала заболевания остается неясным [14]. Для установления диагноза ИМ необходимо хотя бы однократное повышение уровня кардиоспецифического фермента, в дополнение к клинической симптоматике. Определение повышения фермента с последующим закономерным его снижением необходимо для дифференциальной диагностики острых и хронических повышений тропонина, ассоциированных с заболеваниями сердца [10, 11, 15-19]. К примеру, пациенты с почечной или сердечной недостаточностью могут иметь хроническое повышение уровня тропонинов. Подобные изменения часто регистрируются у больных с ИМ, однако носят не острый, а хронический характер [7]. Однако, повышение и дальнейшее закономерное снижение концентрации фермента, не является абсолютным условием для верификации диагноза ИМ, особенно в случаях, если перед нами пациент из группы высокого риска, поступивший в клинику поздно с момента манифестации симптомов заболевания, в таком случае можно взять анализ крови, либо в момент пикового содержания тропонина, либо в момент его закономерного снижения, в таком случае установление диагноза может быть проблематично. Уровень фермента может быть повышенным в течение 2-х и более недель с момента некроза миокарда [10].

Для высокочувствительных анализов могут быть рекомендованы гендерные различия пороговых значений [20, 21]. Повышение тропонина (99 перцентиль URL) без последующей закономерной его динамики, либо при отсутствии типичной клинической картины должно наводить на мысли об иной этиологии повреждения миокарда, такой как миокардит, диссекция аорты, легочная эмболия или сердечная недостаточность. Почечная недостаточность и другие неишемические причины повышения тропонинов представлены в таблице 1 [10, 11].

При невозможности определения тропонина лучшей альтернативой является МВ КФК (определяемая массовым методом). Как и в случае с тропонином повышение МВ КФК – это превышение 99 перцентиля URL, выше некоторого порогового уровня для ИМ [22]. Здесь также возможны гендерные различия пороговых уровней [22].

Клинические симптомы миокардиальной ишемии и инфаркта миокарда

Развитие ишемии миокарда это первый этап развития ИМ и результат дисбаланса между доставкой кислорода и потребностью в нем сердечной мышцы. Ишемия миокарда это клиническое состояние, которое обычно диагностируется посредством сбора анамнеза и

Таблица 1. Повреждение миокарда с повышением кардиоспецифических ферментов

Повреждение, связанное с первичной ишемией миокарда
Разрыв бляшки
Интракоронарный тромбоз
Повреждение, связанное с последствиями ишемии миокарда
Тахи/бради аритмии
Расслоение аорты или тяжелое поражение аортального клапана
Гипертрофическая кардиомиопатия
Кардиогенный, гиповолемический, септический шок
Тяжелая дыхательная недостаточность
Тяжелая анемия
Гипертензия с ГЛЖ и/или без нее
Спазм коронарной артерии
Коронарная эмболия или васкулит
Эндотелиальная дисфункция без гемодинамически значимых стенозов
Повреждение, не связанное с первичной ишемией миокарда
Ушиб миокарда, операции на сердце, радиочастотная абляция, кардиостимуляция и дефибрилляция
Рабдомиолиз с вовлечением миокарда
Миокардит
Влияние кардиотоксичных препаратов
Мультифакторное повреждение или повреждение миокарда неясного генеза
Сердечная недостаточность
Стрессорная кардиомиопатия Такоцубо
Массивная легочная эмболия и легочная гипертензия
Сепсис и терминальное состояние пациента
Почечная недостаточность
Тяжелая неврологическая патология (инсульт, субарахноидальное кровоизлияние)
Инфильтративные заболевания (амилоидоз, саркоидоз)
Тяжелый физический труд

анализа электрокардиограммы. Наиболее распространенные симптомы могут появляться как при нагрузке, так и в покое, включают в себя: дискомфорт в груди с иррадиацией в руку или челюсть, дискомфорт в эпигастриальной области или эквиваленты стенокардии – одышку и слабость. Дискомфорт, свидетельствующий о развитии инфаркта миокарда, продолжается в среднем 20 минут. Болевые ощущения часто диффузные, не имеют четкой локализации и связи с физическим усилием и могут сопровождаться повышенным потоотделением, тошнотой и синкопальным состоянием. Однако вышео-

писанные симптомы не являются высокоспецифичными для ишемии сердечной мышцы. Соответственно, их могут ошибочно трактовать как проявления патологии желудочно-кишечного тракта, нервной, бронхолегочной или костно-мышечной системы. Иногда ИМ может проявляться атипичными симптомами – такими как различные нарушения ритма, вплоть до остановки сердца или вообще быть бессимптомным; например, у женщин, пожилых пациентов, лиц, страдающих сахарным диабетом, в раннем послеоперационном периоде или находящихся в критическом состоянии [2]. Во всех подобных ситуациях рекомендуется проводить более тщательный осмотр, особенно при определении повышенного уровня тропонина.

Клиническая классификация инфаркта миокарда

С целью безотлагательного выбора стратегии лечения, включающая в себя реперфузию, ИМ диагностируют в случаях наличия ангинозной боли или ее эквивалентов при условии элевации сегмента ST минимум

в двух последовательных отведениях и обозначают как инфаркт миокарда с подъемом сегмента ST (ИМп ST). При отсутствии подъема сегмента ST на ЭКГ диагноз звучит как инфаркт миокарда без подъема сегмента ST (ИМбп ST). У многих пациентов на ЭКГ появляется патологический зубец Q, тогда ИМ считается Q-образующим. В противном случае регистрируется ИМ без патологического зубца Q. Если повышение кардиоспецифических маркеров не обнаружено, диагноз должен звучать как «нестабильная стенокардия». Помимо вышеуказанного, существуют и иные принципы классификации ИМ, основанные на патогенетических, клинических и прогностических различиях, а также выбранных стратегиях лечения (табл. 2).

Спонтанный инфаркт миокарда (ИМ 1 типа)

К данному типу относят разрыв, изъязвление, эрозирование или расслоение атеросклеротической бляшки, ведущее к последующему интракоронарному тромбозу в одной или нескольких артериях, резкому ограничению кровотока ниже поврежденной бляшки или дис-

Таблица 2. Универсальная классификация инфаркта миокарда

Тип 1. Спонтанный инфаркт миокарда
Спонтанный разрыв, изъязвление, эрозирование или расслоение атеросклеротической бляшки, ведущее к последующему интракоронарному тромбозу в одной или нескольких артериях, резкому ограничению кровотока ниже поврежденной бляшки или дистальной тромбоцитарной эмболизации с последующим развитием некроза сердечной мышцы. Возможно как на фоне имеющейся ИБС, так и в редких случаях, при неповрежденных коронарных артериях.
Тип 2. Инфаркт миокарда вследствие ишемического дисбаланса
Ситуации, когда повреждение миокарда обусловлено иными причинами, не относимыми к ИБС, например эндотелиальной дисфункцией, спазмом коронарных артерий, эмболизацией коронарных артерий, тахи-/брадиаритмиями, анемией, дыхательной недостаточностью, системной гипотонией, гипертензией в сочетании с гипертрофией миокарда левого желудочка и без нее.
Тип 3. Инфаркт миокарда, приведший к смерти, когда определение биомаркеров невозможно
Внезапная сердечная смерть в сочетании с симптомами, позволяющими заподозрить ишемию миокарда, подтвержденную ишемическими изменениями на ЭКГ, вновь зарегистрированной БЛНПГ, в тех случаях, когда смерть произошла до момента взятия анализа крови, до повышения титров до диагностического уровня и во всех других случаях, когда анализ крови не был взят.
Тип 4а. Инфаркт миокарда, связанный с ЧКВ
ИМ, связанный с проведением ЧКВ диагностируется при определении повышенного уровня тропонина свыше 5×99 перцентиль URL у пациентов с нормальным исходным уровнем, либо нарастания его титра на 20% (при исходно повышенном уровне) и более от исходных значений. Дополнительными критериями диагноза служат (1) клиника стенокардии, (2) симптомы ишемии на ЭКГ, БЛНПГ, (3) окклюзия коронарной артерии по данным ангиографического исследования, феномен замедленного контрастирования в симптом-связанной артерии, дистальная эмболизация коронарного русла, (4) визуализация зон аномального движения стенок сердца.
Тип 4б. Инфаркт миокарда, связанный с тромбозом стента
ИМ, ассоциированный с тромбозом ранее установленного стента, подтверждается с помощью коронароангиографии либо патологоанатомически в сочетании с клиникой ишемии миокарда и типичной динамикой кардиоспецифических ферментов.
Тип 5. Инфаркт миокарда, ассоциированный с АКШ
ИМ, ассоциированный с операцией коронарного шунтирования устанавливается на основании определения повышенного уровня тропонина, либо нарастания его титра на 20% и более от исходных значений. Дополнительным критерием служат появление патологического зубца Q на ЭКГ, вновь зарегистрированная БЛНПГ, ангиографически подтвержденная окклюзия шунта или нативной коронарной артерии, визуализация нового участка нежизнеспособного миокарда, либо появление новых зон гипо- и акинезии.

КЛИНИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

тальной тромбоцитарной эмболизации с последующим развитием некроза сердечной мышцы. Часть пациентов с ИМ уже имеют в анамнезе ИБС, тем не менее, в 5-20%, чаще у лиц женского пола, на коронароангиографии обнаруживают либо нестенозирующие поражения, либо интактные коронарные артерии [23-25].

Инфаркт миокарда вследствие ишемического дисбаланса (ИМ 2 типа)

Данный термин уместен в случаях, когда к некрозу миокарда приводят состояния, не относящиеся к ИБС (рис. 2). У пациентов, находящихся в критическом состоянии, либо подвергшихся хирургическому (но не кардиохирургическому) вмешательству могут определяться повышение кардиоспецифических ферментов, это происходит вследствие прямого токсического влияния высоких концентраций эндо- и экзогенных катехоламинов. Потенциально спровоцировать развитие ИМ могут коронарный вазоспазм и эндотелиальная дисфункция [26-28].

Внезапная сердечная смерть, обусловленная инфарктом миокарда (ИМ 3 типа)

Лица, умершие внезапно от симптомов, схожих с ишемией миокарда в сочетании с типичными изменениями на ЭКГ, при отсутствии данных о повышении кардиоспецифических ферментов представляют одну из наиболее диагностически сложных категорий пациентов. Эти пациенты могут скончаться до момента взятия анализа крови, либо до момента достижения диагностически значимого их повышения. В случаях, когда наблюдается типичная клиника ишемии миокарда и характерные изменения на ЭКГ, следует заключить, что имел место фатальный инфаркт миокарда, несмотря на отсутствие данных о содержании маркеров повреждения сердечной мышцы.

Инфаркт миокарда ассоциированный с реваскуляризацией (ИМ 4 и 5 типов)

Повреждения миокарда, как и инфаркт, могут возникать на определенных этапах манипуляций, произ-

водимых на миокарде, будь то ЧКВ или коронарное шунтирование. Повышенные уровни тропонинов регистрируются в различные сроки после вышеописанных вмешательств, так как различные воздействия могут обуславливать повреждение миокарда с некрозом [29-32]. Очевидно, что ограничение таких повреждений благоприятно для пациента, однако пороговые уровни бессимптомного повышения уровня тропонинов без признаков осложнений, которые сопровождаются ухудшением прогноза пока точно не определены [33-35]. ЧКВ-зависимые ИМ обусловлены тромбозами и рестенозами ранее установленных стентов.

ЭКГ диагностика инфаркта миокарда

Электрокардиография это составная часть диагностического алгоритма при подозрении на ИМ и должна быть записана и интерпретирована в кратчайшие сроки (целевое время – 10 минут) с момента манифестации симптомов [2]. Требуется регистрация ЭКГ в динамике, особенно если первично записанная ЭКГ малоинформативна. Повторную запись ЭКГ рекомендовано производить с интервалами 15-30 минут или, если есть возможность, предпочтительнее постоянное мониторирование в 12-ти отведениях. Рецидивирующая ангинозная боль, особенно после бессимптомного периода, должна быть показанием для повторной записи ЭКГ, а для сравнения в динамике рекомендовано использовать ранее записанную пленку. Внезапно возникшие изменения сегмента ST или появление патологического зубца Q дают клиницисту основание для определения симптом – зависимой коронарной артерии, предполагаемого объема вовлеченного миокарда и, соответственно, определить наиболее оптимальную стратегию. Большая амплитуда сегмента ST или инверсия зубца T во многих отведениях свидетельствует о большем объеме вовлеченного миокарда и, соответственно, о более плохом прогнозе. Иными симптомами ишемического повреждения могут стать нарушения ритма, нарушения

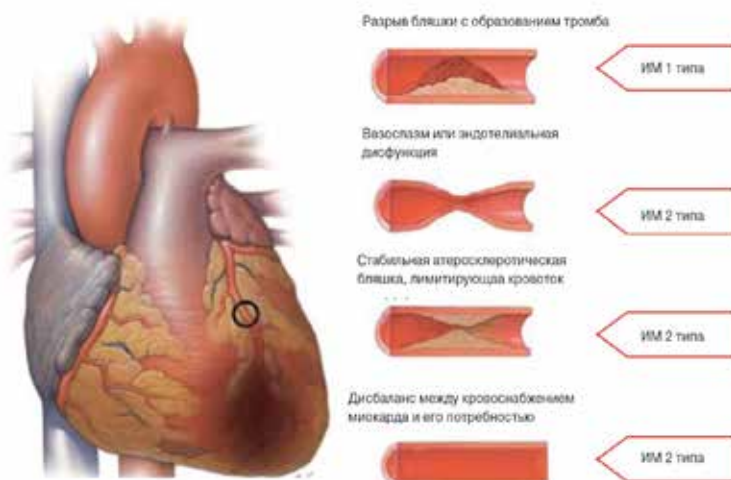


Рисунок 2. Различия в состоянии коронарных артерий при ИМ типа 1 и типа 2

внутрижелудочковой проводимости, атриовентрикулярные блокады и снижение вольтажа зубцов R. На выраженность ЭКГ-изменений способны повлиять размер и топография коронарной артерии, наличие коллатеральной сети, степень и протяженность стеноза и перенесенные ранее инфаркты [36]. В любом случае, записанная пленка должна, по возможности, оцениваться в сравнении с предыдущими. ЭКГ, сама по себе, не является достаточным основанием для диагностики ИМ, так в определенных клинических случаях, таких как острый перикардит, гипертрофия миокарда левого желудочка, БЛНПГ, синдром Бругада, кардиомиопатии и синдром ранней реполяризации желудочков наблюдается повышение сегмента ST [37]. Длительно сохраняющаяся элевация сегмента ST (20 минут и более), особенно с реципрокной депрессией, как правило, свидетельствует об острой окклюзии коронарной артерии, которая впоследствии приведет к некрозу миокарда. Патологические зубцы Q могут сформироваться в случае неишемического повреждения, такого как кардиомиопатия и миокардиальный фиброз.

Изменения ЭКГ, свидетельствующие о миокардиальной ишемии, могут быть зафиксированы в любом сегменте – PR, комплексе QRS, ST-сегмента или зубце T. Наиболее ранней манифестацией ИМ являются типичные изменения сегмента ST и зубца T. Высокий, остроконечный и равнобедренный зубец T в 2-х последовательных отведениях – один из наиболее ранних маркеров, предшествующий элевации ST. Транзиторное формирование зубца Q возможно при эпизодах ишемии миокарда или (редко) при остром ИМ с успешной реперфузией. В таблице 3 критерии изменения сегмент ST-T, свидетельствующие об ишемии миокарда, которые могут привести к ИМ, а могут не привести. Для определения высоты элевации сегмента используется точка J. Вновь возникшая элевация ST $\geq 0,1$ мВ является диагностически значимой во всех отведениях, кроме V2 и V3. У здоровых мужчин моложе 40 лет повышение точки J может быть 0,25 мВ V2 и V3, но это различие уменьшается с возрастом. Гендерные различия требуют различных отрезных точек у мужчин и женщин, так как повышение точки J в отведениях V2 и V3 у здоровых женщин меньше, чем у мужчин [38]. Смежные отведения объединены в группы: V1–V6 – передние; II, III, aVF – нижние; боковые/верхушечные – I, aVL. Отведения V3R и V4R являются вспомогательными и отражают состоянием миокарда правого желудочка, V7–V9 – нижебазальной стенки.

Согласно критериям таблицы 3 подъем сегмента ST необходимо зафиксировать минимум в 2-х последовательных отведениях. Например, обнаружение элевации ST в отведении V2 амплитудой $\geq 0,2$ мВ и в отведении V1 амплитудой $\geq 0,1$ мВ у мужчины 40 лет может быть расценено как соответствие критерию подъема ST в двух последовательных отведениях. В то же время, элевация только в отведениях V2-V3, амплитудой $\geq 0,1$ –0,2 мВ у мужчин (или 0,15 мВ у женщин), может быть ва-

Таблица 3. ЭКГ-признаки острого ИМ (при отсутствии ГЛЖ и БЛНПЖ)

Повышение сегмента ST
Новое повышение сегмента ST в точке в двух последовательных отведениях $\geq 0,1$ мВ во всех отведениях за исключением V2–V3, в которых отрезной точкой является повышение $\geq 0,2$ мВ у мужчин ≥ 40 years; $\geq 0,25$ мВ у мужчин < 40 лет или $\geq 0,15$ мВ у женщин.
Депрессия сегмента ST или изменения зубца T
Новая горизонтальная нисходящая депрессия сегмента ST depression $\geq 0,05$ мВ в двух последовательных отведениях и/или инверсия зубца T $\geq 0,1$ мВ в двух последовательных отведениях с выпуклым зубцом R и отношением R/S > 1 .

риантом нормы. Тем не менее, важно отметить, что при острой ишемии миокарда может наблюдаться достаточный для соответствия критериям подъем сегмента ST и несколько ниже, чем критерий – подъем сегмента в последовательном отведении. Меньшая степень смещения сегмента ST или изменений зубца T не должна стать критерием исключения ишемии миокарда или диагноза ИМ, так как единичная запись не отражает динамики изменений, которая может быть выявлена при повторной регистрации ЭКГ. Патологический зубец Q и элевация сегмента ST в последовательных отведениях являются более специфичным маркером локализации ишемии или некроза миокарда, чем депрессия [39, 40]. Всем пациентам с ангинозными болями, но неизменной первичной ЭКГ, следует записать дополнительные отведения, а в дальнейшем – повторно регистрировать ЭКГ [41, 42]. ЭКГ-признаки ишемии в бассейне огибающей артерии сложны для диагностики и часто остаются нераспознанными, поэтому необходимо записать задние отведения в 5 межреберном пространстве (V7 по левой задней подмышечной линии, V8 – по левой средней лопаточной линии, V9 – по левой околопозвоночной линии). Регистрация этих отведений рекомендуется при подозрении на поражение огибающей коронарной артерии (например, депрессия ST в V1–3 или отсутствии значимых изменений на первичной ЭКГ) [41]. Диагностическим критерием для отведений V7-V9 является подъем сегмента ST на 0,05 мВ; специфичность повышается при подъеме сегмента ST на 0,1 мВ и именно этот диагностический критерий используется у мужчин моложе 40 лет. Депрессия сегмента ST в отведениях V1–V3 позволяет заподозрить ишемию заднебазальных отделов (задний ИМ), особенно при положительном терминальном зубце T (эквивалент подъема сегмента ST) однако данный признак не специфичен [41–43]. У пациентов с ИМ нижней локализации, а также при подозрении на ИМ правого желудочка, должны быть записаны крайние правые отведения V3R и V4R, диагностическим критерием является элевация сегмента ST $\geq 0,05$ мВ ($\geq 0,1$ мВ у лиц в возрасте моложе) [42].

Псевдонормализация ранее инвертированного зуб-

КЛИНИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

Таблица 4. ЭКГ признаки перенесенного инфаркта миокарда

Любой зубец Q в отведениях V2-V3 $\geq 0,02$ сек или комплекс QS в отведениях V2 и V3.

Зубец Q $\geq 0,03$ сек и $\geq 0,1$ mV по амплитуде или комплекс QS в отведениях I, II, aVL, aVF или V4-V6, в двух отведениях из следующей группы (I, aVL; V1-V6; II, III, aVF)*.

Зубец R $\geq 0,04$ сек в V1-V2 и R/S ≥ 1 с конкордатным положительным зубцом T при отсутствии нарушения проводимости

* Эти же критерии могут быть использованы в отведениях V7-V9.

ца T при записи во время ангинозного приступа может быть признаком острого ишемического повреждения. При проведении дифференциального диагноза необходимо учитывать некоронарогенные патологии, ведущие к изменению сегмента ST – легочная эмболия, патология головного мозга, электролитные нарушения, гипотермия, перикардит, миокардит. При БЛНПГ диагностика ИМ затруднена [44, 45]. Помощь в установлении диагноза могут оказать ранее записанные ЭКГ или конкордатное повышение сегмента ST. При блокаде правой ножки пучка Гиса (БПНПГ) достаточно часто возникают изменения ST в отведениях V1-V3, что затрудняет диагностику ишемии в этих отведениях; однако при появлении повышения сегмента ST в новых отведениях или появлении патологического зубца Q можно заподозрить ишемию миокарда или ИМ.

Инфаркт миокарда в анамнезе

Как показано в таблице 4, патологический зубец Q или комплекс QS, при отсутствии деформированного комплекса QRS, являются патогномичным признаком перенесенного в прошлом ИМ у пациентов с ИБС, независимо от клиники [46, 47]. ЭКГ признаки ИМ наиболее специфичны, когда зубец Q формируется в нескольких отведениях или группе отведений. Вероятность ИМ выше, если зубец Q встречается совместно с отклонением сегмента ST или изменением зубца T, например, зубец Q шириной $\geq 0,02$ и $< 0,03$ сек, амплитудой $\geq 0,1$ mV более характерен для ИМ, перенесенному ранее, если сопровождается инверсией зубца T в тех же группах отведений. Утвержденные автоматизированные алгоритмы анализа ЭКГ признаков ИМ, такие как Minnesota Code и WHO MONICA, могут быть использованы в эпидемиологических и клинических исследованиях [3].

Бессимптомный инфаркт миокарда

Тем асимптомным пациентам, у которых патологический зубец Q, характерный для ИМ, регистрируется во время плановой записи ЭКГ, или перенесенный ИМ доказан одним из методов кардиовизуализации, и не может быть напрямую связан с коронарной реваску-

ляризацией, должен быть выставлен диагноз «бессимптомный ИМ» [48-51]. В исследованиях бессимптомный Q-образующий ИМ встречается в 9–37% случаев всех нефатальных ИМ и ассоциируется со значимым повышением риска смерти [48, 49]. Неправильная установка электродов или деформация комплекса QRS могут приводить к заблуждению, что формируется зубец Q или комплекс QS, при сравнении с последней пленкой ЭКГ. Таким образом, диагноз бессимптомного Q-образующего ИМ должен быть подтвержден повторной записью ЭКГ с правильной установкой электродов, или с помощью методов кардиовизуализации и прицельным сбором анамнеза на наличие симптомов ишемии.

Состояния, затрудняющие ЭКГ диагностику инфаркта миокарда

Комплекс QS может в норме встречаться в отведении V1. Зубец Q $< 0,03$ сек и $< 25\%$ амплитуды зубца R в III стандартном отведении является нормой, если электрическая ось сердца расположена в промежутке между -30 и 0° . Зубец Q также может встречаться в норме в aVL, если электрическая ось сердца расположена между 60 и 90° . Септальный зубец Q маленький, непатологический $< 0,03$ сек и $< 25\%$ амплитуды зубца R встречается в отведениях I, aVL, aVF и V₄-V₆.

Экстрасистолия, гипертрофическая, дилатационная или стрессовая кардиомиопатия, амилоидоз сердца, БЛНПГ, БПНПГ, ГЛЖ, гипертрофия правого желудочка, миокардиты, острое легочное сердце или гиперкалиемия могут приводить к формированию зубца Q или комплекса QS при отсутствии ИМ. В таблице 5 представлены ЭКГ синдромы, которые имитируют ишемию или ИМ.

Методы визуализации

Неинвазивные методы визуализации играют большую роль в диагностике и характеристике ИМ. В основе лежат региональная гипоперфузия миокарда и ишемия, которые приводят к каскаду событий, включающих дисфункцию миокарда, некроз кардиомиоцитов и фиброз. Важными параметрами, выявляемыми при визуализации, являются перфузия, жизнеспособность миокарда, его толщина, гипертрофия и сократимость, а также фиброз, влияющий на распространение диагностических лучей или контрастного вещества.

Наиболее используемыми методами визуализации при острых и хронических формах ИБС являются эхокардиография, радионуклидная вентрикулография, миокардиальная перфузионная сцинтиграфия (МПС), однофотонная эмиссионная компьютерная томография (ОФЭКТ) и магнитно-резонансная томография (МРТ). Позитронная эмиссионная томография (ПЭТ) и компьютерная томография (КТ) менее распространены [52]. К возможностям каждого из методов относятся в большей или меньшей степени оценка жизнеспособности миокарда, его перфузии и функции. Только радионуклидный метод позволяет напрямую оценить

Таблица 5. Общие ЭКГ «ловушки» в диагностике инфаркта миокарда

Ложноположительные
<ul style="list-style-type: none"> ■ Синдром ранней реполяризации левого желудочка ■ БЛНПГ ■ Экстрасистолия ■ Синдром Бругада ■ Пери/миокардиты ■ Легочная эмболия ■ Субарахноидальное кровоизлияние ■ Метаболические нарушения, такие как гиперкалиемия ■ Кардиомиопатия ■ Транспозиция отведений ■ Холецистит ■ Ювенильная картина ЭКГ ■ Смещение ЭКГ электродов ■ Трициклические антидепрессанты или фенотиазины
Ложноотрицательные
<ul style="list-style-type: none"> ■ Перенесенный ранее Q-образующий ИМ и/или стойкая элевация сегмента ST ■ Желудочковая стимуляция ■ БЛНПГ

жизнеспособность миокарда, благодаря неотъемлемому свойству изотопов накапливаться в тканях. Другие методы позволяют косвенно судить о жизнеспособности миокарда, например, выявление зон гипокинезии по эхокардиографии при введении добутамина, или визуализация миокардиального фиброза на МРТ.

Эхокардиография

Эхокардиография позволяет оценить структуры сердца и его функцию, в особенности толщину миокарда, гипертрофию и сократимость. Введение контрастного вещества при эхокардиографии может улучшить визуализацию эндокардиальных структур, и может быть использовано для оценки перфузии миокарда и микрососудистой окклюзии [53]. Тканевая доплерография с нагрузкой позволяет количественно оценить как общую, так и региональную функцию миокарда. Внутрисосудистое контрастное вещество для эхокардиографии было разработано с целью визуализации специфических молекулярных процессов, однако эта методика пока еще не применяется в диагностике ИМ [54].

Радионуклидная визуализация

Некоторые радионуклидные изотопы позволяют непосредственно визуализировать жизнеспособные миоциты, например, при ОФЭКТ изотопы таллия-201, технеция-99м МВБ и тетrafosмин, а также при ПЭТ изотопы F-2 флуородезоксиглюкоза (ФДГ) и рубидий-82 [18,52]. ОФЭКТ является единственным доступным методом прямой оценки жизнеспособности миокарда, но из-за относительно низкой разрешающей способности выявить мелкие очаги ИМ не представляется возможным. Распространенные радиофармпрепараты для ОФЭКТ также являются изотопами, ха-

рактеризующими перфузию миокарда, данный метод визуализации позволяет быстро определить зоны ИМ с нарушением перфузии. ЭКГ-синхронизированные методы визуализации позволяют надежно оценить сократимость миокарда, гипертрофию и общую функцию. Развитие радионуклидных методов визуализации является важным аспектом в диагностике ИМ, они позволяют оценить симпатическую иннервацию, используя йодин123-меченый мета-йодо-бензилгуанидин [55], роль активации матриксных металлопротеиназ в ремоделировании желудочков [56, 57], а также дать более совершенную оценку метаболизма миокарда [58].

Магнитная резонансная томография

Высокая степень визуализации сердечно-сосудистых структур на МРТ позволяет точно определить функцию миокарда, подобно эхокардиографии. Парамагнитные контрастные вещества могут быть использованы для оценки перфузии миокарда, и накапливаются во внеклеточном пространстве, связанном с фиброзом после перенесенного ИМ. Эта методика используется в диагностике острого ИМ [59, 60]. Визуализация миокардиального фиброза при отсроченном контрастировании дает возможность выявить даже маленькие очаги субэндокардиального некроза. Это также имеет значение в диагностике заболеваний миокарда, которые имитируют ИМ, такие как миокардиты [61].

Компьютерная томография

ИМ вначале определяется как локальный очаг левого желудочка низкой интенсивности, позднее он визуализируется как гиперинтенсивный, схожая картина при МРТ диагностике гадолинием [62]. Таким образом, КТ с перфузией контраста может быть использована при подозрении на легочную эмболию и диссекцию аорты – состояния с клинической картиной схожей с острым ИМ – но этот метод диагностики не используется рутинно. Таким же образом, КТ оценка перфузии миокарда технически возможна, но пока полностью не утверждена.

Применение методик визуализации при остром инфаркте миокарда

Методы визуализации полезны в диагностике острого ИМ, из-за их возможности определять аномальное движение стенок сердца, утрату жизнеспособности миокарда, в случае повышения кардиоспецифических маркеров. Если по каким-то причинам биомаркеры не были определены или, возможно, соответствуют норме, то выявленные новые участки нежизнеспособного миокарда при отсутствии неинфекционных причин являются признаком ИМ. Сохранные функция и жизнеспособность миокарда фактически исключают течение острого ИМ [63]. Таким образом, методы визуализации полезны при ранней диагностике у пациентов при подозрении на ИМ. Тем не менее,

если биомаркеры определялись в диагностическое временное окно и не выходили за пределы референсных значений, то это исключает острый ИМ, и этот признак приоритетнее критериев визуализации.

Нарушение локальной сократимости и гипертрофия миокарда могут быть вызваны острым ИМ или рядом других причин, включающих первичный ИМ, острую ишемию, оглушение или гибернацию. Неишемические состояния, такие как кардиомиопатия, воспалительные и инфильтративные заболевания также могут приводить к локальной утрате жизнеспособности и нарушению функции миокарда. По этой причине положительная прогностическая ценность методов визуализации острого ИМ не высока, пока не исключены данные состояния, или пока не будут выявлены другие критерии острого ИМ.

Эхокардиография позволяет диагностировать множество неишемических причин острых болей в грудной клетке, например, перикардиты, заболевания клапанного аппарата сердца, кардиомиопатии, легочная эмболия или диссекция аорты [53]. ЭхоКГ является методикой выбора для диагностики осложнений острого ИМ, таких как разрыв свободной стенки миокарда, разрыв межжелудочковой перегородки, вторичная митральная регургитация, возникающая при отрыве папиллярной мышцы или ишемического генеза.

Радионуклидный метод может применяться для оценки объема миокарда спасенного при реваскуляризации [64]. Изотопы вводятся до реваскуляризации, что позволяет определить заинтересованный миокард. Перед окончанием вводится вторая порция изотопов, позволяющая определить окончательный размер инфаркта, и разница между двумя исследованиями отражает спасенный миокард.

Применение методов визуализации в поздний период ИМ

При подозрении на перенесенный в прошлом ИМ наличие зон гипо-/акинезии стенки сердца, ее истончение или рубец при отсутствии других неишемических причин свидетельствует о постинфарктном кардиосклерозе. Благодаря высокому разрешению и специфичности МРТ исследование с гадолинием является очень ценной методикой, выявляющей фиброз миокарда. В особенности, способность различать фиброз субэндокардиальных и других структур позволяет дифференцировать ишемическую болезнь сердца с другой патологией миокарда. Методы визуализации также полезны для стратификации риска при установленном диагнозе ИМ. Диагностика имеющейся или отдаленной ишемии и/или желудочковой дисфункции позволяет прогнозировать отдаленные исходы.

Диагностические критерии инфаркта миокарда при ЧКВ (ИМ 4 типа)

Раздувание баллона при ЧКВ часто становится причиной транзиторной ишемии, которая так или иначе сопровождается загрудинной болью или ST-T изме-

нениями по ЭКГ. Повреждение миокарда с некрозом может быть исходом периоперационных осложнений – одним или в комбинации – с диссекцией коронарной артерии, окклюзией крупной коронарной артерии или боковой ветви, компретацией коллатерального кровотока, феноменом slow- или no-reflow, дистальной эмболизацией и капиллярной обструкцией. Коронарный тромбоз или эмболизация атеросклеротической бляшкой могут произойти, не смотря на применение дополнительной антикоагулянтной и антитромбоцитарной терапии, аспирационных или защитных устройств. Эти исходы провоцируют перифокальное воспаление с последующим очаговым некрозом [65]. Новые зоны некроза миокарда визуализируются на МРТ после проведения ЧКВ [66].

Возникающее в результате процедуры повреждение кардиомиоцитов с некрозом может быть выявлено с помощью анализа кардиоспецифических биомаркеров до процедуры, через 3-6 часов после и еще через 12 часов. Повышение уровня маркеров может быть интерпретировано как перипроцедурное повреждение миокарда, если тропонин до вмешательства был в норме ($\leq 99\%$ верхней границы нормы), а после имеется стойкое повышение его уровня с последующей динамикой [67, 68]. У пациентов с нормальными показателями кардиоспецифических биомаркеров перед процедурой повышение их уровня выше 99% верхней границы нормы после вмешательства указывает на перипроцедурное повреждение миокарда. В более ранних исследованиях, повышение уровня кардиоспецифических биомаркеров после вмешательства, особенно КФК-MB, ассоциировалось с более худшим прогнозом [69, 70]. Тем не менее, когда уровень тропонинов в норме перед ЧКВ и повышается после процедуры, но порог превышает 99% верхней границы нормы – прогноз все равно неблагоприятный – то это определение является неверным [71], так как объективность данного порога сомнительна [72]. Если исходный уровень тропонина повышен, невозможно определить связано ли его дальнейшее повышение с процедурой или с причиной его исходно высокого уровня. В этой ситуации, прогноз преимущественно определяется исходным уровнем тропонина [71]. Эти отношения, вероятно, станут еще более сложными при использовании новых высокочувствительных методов определения тропонина [70].

У пациентов с нормальным показателем тропонина ($\leq 99\%$ верхней границы нормы), перенесших ЧКВ, повышение его уровня свыше 5 норм встречается в течение 48 часов после процедуры – плюс любое из признаков длительной ишемии (≥ 20 мин): длительный болевой синдром за грудиной; ишемические изменения сегмента ST; сформировавшийся патологический зубец Q; ангиографические доказательства компретации коронарного кровотока, например, окклюзия боковой ветви, персистирующий феномен slow- или no-reflow, эмболизация; выявленная при кардиовизуализации вновь возникшая утрата жизнеспособности миокарда или гипо-/акинезия стенки – все это опре-

деляется как ЧКВ-ассоциированный ИМ (тип 4а). Этот пороговый уровень тропонина >5 норм выбран произвольно и основывается на клиническом опыте и общем применении термина «перипроцедурный ИМ». Когда показатель тропонина после ЧКВ ≤ 5 норм, а его исходный уровень не превышает референсных значений – или когда уровень тропонина > 5 норм при отсутствии ишемических, ангиографических или кардиовизуализационных находок – следует использовать термин «повреждение миокарда».

Если исходный уровень тропонина устойчиво высокий или снижается в динамике, а затем повышается $>20\%$, то это критерий диагноза ИМ 4а типа, или повторного инфаркта. Данные последних исследований показывают, что, если ЧКВ выполняется с задержкой после ИМ, когда уровень биомаркеров снижается или уже нормализовался, то происходит повторное повышение кардиоспецифических ферментов, и это может повлиять на отдаленный прогноз. Однако эти данные требуют подтверждения [73].

Подкатегория ЧКВ-ассоциированного ИМ представляет собой тромбоз стента, доказанный ангиографически и/или на аутопсии, и повышение уровня тропонина $>99\%$ верхней границы нормы (обозначается как ИМ 4б типа). Для стратификации тромбозов стентов в отдаленном периоде после ЧКВ Academic Research Consortium рекомендует использовать временные категории «ранний» (0–30 дней), «поздний» (31 дней–1 год) и «очень поздний» (>1 года), что позволяет дифференцировать влияние различных патофизиологических факторов характерных для каждого из этих временных интервалов [74]. Иногда, ИМ встречается в клинических случаях, когда, кажется, произошел тромбоз стента, однако, ангиографически выявляется рестеноз без признаков тромба (см. раздел клинических испытаний).

Диагностические критерии инфаркта миокарда при АКШ (ИМ 5 типа)

Во время АКШ множество факторов могут привести к периперационному повреждению миокарда с некрозом. Они включают прямую травму миокарда при формировании анастомоза или манипуляции на сердце; диссекцию коронарной артерии; общую или региональную ишемию, связанную с неадекватной интраоперационной кардиоплегией; нарушение микроциркуляции, обусловленное реперфузией; миокардиальное повреждение свободными радикалами кислорода; недостаточную перфузию зон миокарда, которые не связаны с бассейном шунтируемых артерий [75–77]. При МРТ большинство некрозов в таких случаях являются не фокальными, а диффузными и локализируются субэндокардиально [78].

У пациентов с нормальным исходным уровнем кардиоспецифических биомаркеров до операции, любое их повышение после АКШ указывает на некроз миокарда, который в свою очередь ассоциирован с неблагоприятным исходом. Этот факт доказан клиниче-

скими исследованиями, в которых повышение уровня КФК-МВ в 5, 10 и 20 раз выше верхней границы нормы после АКШ ассоциировано с более худшим прогнозом; таким же образом, неблагоприятные исходы встречаются при повышении уровня тропонина до очень высоких значений [79–83].

Кроме прогноза, существует небольшое количество литературных данных в отношении использования биомаркеров для определения ИМ, как первичного признака несостоятельности графтов или нативных артерий при АКШ. В дополнение, если исходный уровень тропонина повышен ($>99\%$ верхней границы нормы), то в послеоперационном периоде определяется более высокий уровень биомаркеров. Следовательно, одни биомаркеры нельзя использовать для диагностики ИМ. Неблагоприятный прогноз в отношении выживаемости наблюдается у пациентов со значимым повышением биомаркеров – это группа высокого риска; в соответствии с соглашением, уровень тропонина должен быть >10 норм в течение первых 48 часов после АКШ, при исходно нормальном уровне ($\leq 99\%$ верхней границы нормы). Кроме того, при вновь сформировавшемся патологическом зубце Q, или ПБЛНПГ, или ангиографически доказанной новой окклюзии шунта или нативной артерии, или выявленной при визуализации утрате жизнеспособности миокарда или зоны гипо-акинезии, должен быть выставлен диагноз ИМ ассоциированный с АКШ (тип 5). Реакция кардиоспецифических биомаркеров значительно выше при сочетанной операции протезирования клапана с АКШ, чем при коронарном шунтировании в условиях искусственного кровообращения или на «работающем сердце» [84]. Порог, описанный выше, более подходит для изолированного АКШ на «работающем сердце». Как и для ЧКВ, существующие принципы универсальной дефиниции ИМ должны быть перенесены на дефиницию ИМ >48 часов после хирургического вмешательства.

Оценка ИМ у пациентов, перенесших другие кардиальные вмешательства

Вновь возникшие изменения ST-T по ЭКГ часто являются у пациентов перенесших хирургическое вмешательство на сердце. Когда сформировался патологический зубец Q в отведениях, где он не регистрировался до операции, следует предположить развитие ИМ (тип 1 или 2), особенно в сочетании с подъемом кардиоспецифических биомаркеров, нарушением сократимости стенки миокарда или гемодинамической нестабильностью.

Новые процедуры, такие как транскатетерная имплантация аортального клапана (ТИАК) или митральная пластика, могут стать причиной повреждения миокарда с развитием некроза, посредством, как прямой травмы миокарда, так и возникшей региональной ишемии при коронарной окклюзии или эмболизации. По аналогии с АКШ, в большей степени отмечается по-

КЛИНИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

вышение уровня биомаркеров и худший прогноз – однако таких данных нет.

Были предложены модифицированные критерии периперационного ИМ ≤ 72 часов после имплантации аортального клапана [85]. Однако, учитывая небольшое количество имеющихся доказательств, представляется логичным использование тех же критериев ИМ, связанного с процедурой, которые указаны выше для АКШ.

При абляционном вмешательстве проводится контролируемое повреждение миокарда с некрозом, посредством аппликаций теплом или холодом на ткани.

Степень повреждения с некрозом может быть оценена с помощью исследования тропонинов: тем не менее, повышение тропонинов в данном случае не будет говорить об ИМ.

Инфаркт миокарда, ассоциированный с некардиальными процедурами

Периоперационный ИМ является наиболее распространенным осложнением большинства некардиальных хирургических вмешательств, и предиктором плохого прогноза [86, 87]. Большинство пациентов с периоперационным ИМ не будут испытывать ишемических симптомов. Несмотря на это, асимптомный периоперационный ИМ тесно связан с 30-дневной летальностью, также как и симптомный ИМ [86]. Поэтому рекомендуется проводить рутинное исследование кардиоспецифических биомаркеров у пациентов высокого риска, как до, так и через 48-72 часа после крупного хирургического вмешательства. Высококчувствительный анализ тропонинов в послеоперационном периоде показал, что у 45% пациентов определяется уровень ферментов выше 99% верхней границы нормы и у 22% отмечается повышение их уровня, указывающее на развитие некроза миокарда [88]. Исследования пациентов, перенесших крупные некардиальные хирургические вмешательства, достоверно подтверждают теорию, что многие диагностированные инфаркты в таких случаях вызваны длительным дисбалансом между обеспечением миокарда кислородом и потребностью в нем на фоне ИБС [89, 90]. Вместе с повышением и/или снижением тропонинов, все это указывает на ИМ 2 типа. Однако одно патологоанатомическое исследование пациентов с фатальным периоперационным ИМ показало, что разрыв бляшки с последующей агрегацией тромбоцитов привели к тромбозу приблизительно в половине всех случаев [91]; то есть к ИМ 1 типа. Таким образом, необходим анализ дифференцированного подхода в терапевтическом сопровождении пациентов в каждом конкретном случае.

Инфаркт миокарда в отделении интенсивной терапии

Повышение тропонинов чаще наблюдается у пациентов в отделении интенсивной терапии и ассоциировано с неблагоприятным прогнозом, независимо от течения основного заболевания [92, 93]. Повышение

ферментов может сопровождать ИМ 2 типа, основная причина которого ИБС и высокая потребность миокарда в кислороде [94]. У других пациентов повышение кардиоспецифических биомаркеров может быть следствием повреждения миокарда с некрозом, вызванным катехоламинами или прямым действием токсинов. Кроме того, у некоторых пациентов может встретиться ИМ 1 типа. Часто проблемой для клинициста, занимающегося пациентами в тяжелом состоянии с органной или полиорганной патологией, является определение тактики при повышении уровня тропонинов у этих пациентов. Если пациент выходит из критического состояния, то диагностический алгоритм должен быть направлен на выяснение причины – либо это проявление ИБС, либо повреждение структур сердца [95].

Повторный инфаркт миокарда

«Инцидент ИМ» определяется как первый ИМ у человека. Когда признаки ИМ появляются в течение 28 дней после перенесенного инцидента, то это не считается новым случаем ИМ по эпидемиологическим соображениям. Если признаки ИМ встречаются через 28 дней после инцидента ИМ, то это расценивается как повторный ИМ [3].

Рецидив инфаркта миокарда

Термин «рецидив инфаркта» используется для острого ИМ, который происходит в течение 28 дней после инцидента или повторного ИМ [3]. ЭКГ критерии при подозрении на рецидив инфаркта после перенесенного ИМ могут быть неоднозначны на фоне первичных ЭКГ изменений. Рецидив ИМ нужно рассматривать, когда имеется возвращение элевации сегмента ST $\geq 0,1$ mV, или формируется новый патогномичный зубец Q, по крайней мере в двух смежных отведениях, особенно при появлении симптомов ишемии в течение 20 мин. и более. Повторная элевация сегмента ST может быть при угрозе разрыва миокарда, и должна приводить к дополнительному обследованию. Депрессия ST или изолированная ПБЛНП не специфичны, их следует рассматривать как признаки рецидива инфаркта.

У пациентов с подозрением на рецидив ИМ, имеющих клинические признаки или симптомы после первичного ИМ, рекомендуется немедленно определить уровень тропонинов. Повторное измерение должно проводиться через 3-6 часов. Для верификации диагноза рецидива ИМ требуется 20% повышение уровня тропонинов во втором анализе. Если начальный уровень тропонинов в норме, то используются критерии нового острого ИМ.

Повреждение миокарда или инфаркт, ассоциированный с сердечной недостаточностью

В зависимости от используемого анализа, выявленное повышение уровня тропонинов указывает на

повреждение миокарда с некрозом, и может наблюдаться у пациентов с синдромом СН [96]. Используя высокочувствительные методы анализа тропонинов, диагностический уровень тропонинов может определяться почти у всех пациентов с СН, со значимым превышением 99% верхней границы нормы, особенно в случаях с выраженной СН, таких как острая декомпенсация СН [97].

Пока ИМ 1 типа остается основной причиной острой декомпенсации СН – и должен всегда рассматриваться в контексте острого процесса – изолированное повышение уровня тропонинов у пациентов с синдромом СН не следует рассматривать как ИМ 1 типа, и, более того, может встречаться в случаях неишемической СН. Кроме ИМ 1 типа, множество механизмов вовлечено в повышение уровня тропонинов у пациентов с СН [96, 97]. Например, ИМ 2 типа может быть результатом повышенного трансмурального давления, окклюзии коронарной артерии малого диаметра, эндотелиальной дисфункции, анемии или гипотензии. Помимо ИМ 1 или 2 типов, экспериментально доказаны апоптоз кардиомиоцитов и аутофагия по причине растяжения стенки. Прямая цитотоксичность связанная с воспалением, циркуляцией нейrogормонов, инфильтративными процессами, так же как миокардиты и стрессовая кардиомиопатия, может встречаться с СН и патологическим уровнем тропонинов [97].

Пока имеет место общепринятый диагноз ИМ, наличие повышения тропонинов при СН является важным и независимым предиктором неблагоприятного прогноза, как при острой так и при хронической СН, и независимо от механизма, не должно быть списано как «ложноположительный результат» [97, 98].

В контексте острой декомпенсации СН, тропонины I и T должны определяться сразу после записи ЭКГ с целью подтверждения либо исключения ИМ 1 типа. В связи с этим высокий уровень тропонинов должен расцениваться как возможный ИМ 1 типа с высокой степенью вероятности, особенно если значимое повышение маркеров сопровождается симптомами ишемии, новыми ишемическими изменениями по ЭКГ или снижением функции миокарда по результатам неинвазивных тестов. Анатомия коронарных артерий часто может быть известна; эти знания могут помочь при интерпретации результатов анализа тропонинов. Если коронарные артерии не поражены, то это либо ИМ 2 типа, либо некоронарный механизм повышения тропонинов [97].

С другой стороны, когда анатомия коронарных артерий не установлена, уровень тропонинов выше 99% верхней границы нормы не достаточен для установки диагноза острый ИМ вследствие ИБС, при этом невозможно выяснить причину высокого уровня тропонинов. В таком случае, только дополнительные обследования, такие как исследование перфузии миокарда, коронароангиография, или МРТ позволяют лучше понять причину повышения тропонинов. Тем

не менее, иногда бывает трудно установить причину отклонения тропонинов от нормы даже после проведения этих исследований [96, 97].

Значение ИМ в клинических исследованиях и программах контроля качества

В клинических исследованиях, ИМ может быть использован в качестве критерия или конечной точки. Универсальная дефиниция ИМ имеет большое значение для клинических исследований, так как это позволит стандартизировать подход к интерпретации результатов и сравнению между собой различных исследований. Дефиниция ИМ как критерия включения, например ИМ 1 типа, но не 2 типа, определит характеристики пациентов в исследовании. В редких случаях ИМ случается во время ангиографии, единственной причиной которого является рестеноз [99, 100]. Этот ЧКВ-связанный ИМ может обозначаться как «ИМ 4с типа», и возникает при наличии $\geq 50\%$ стеноза коронарной артерии, либо нескольких поражений, ассоциированных с повышением уровня тропонинов $>99\%$ верхней границы нормы, но при отсутствии других гемодинамически значимых поражений после успешной первичной имплантации стента или баллонной ангиопластики стеноза коронарной артерии ($<50\%$).

В недавних исследованиях были использованы различные дефиниции ИМ в качестве результатов исследований, что препятствовало их сравнению и обобщению. Консенсус между исследователями и авторитетными специалистами относительно дефиниции ИМ, использованной в качестве конечной точки в клинических исследованиях, имеет существенное значение. Адаптация дефиниции к отдельному клиническому исследованию возможна при некоторых обстоятельствах и должна быть четко обоснована. Независимо от этого, исследователи должны гарантировать, что исследование отразит исчерпывающие данные относительно разных типов ИМ, и что будут использованы обозначенные пороговые значения уровня тропонинов или других используемых биомаркеров. Кратность верхней границы нормы может быть использована, как показано в таблице 6. Это облегчит сравнение исследований и проведение мета-анализов. Поскольку в большинстве многоцентровых клинических исследованиях могут быть использованы разные методы анализа тропонинов, включающие более новые, высокочувствительные, то желательно применять показатель 99% верхней границы нормы. Это не будет полностью согласовывать уровни тропонинов в разных анализах, однако улучшит сопоставимость результатов. У пациентов, перенесших кардиальные вмешательства, частота ИМ может быть использована как показатель качества, при условии, что все центры, участвующие в программе контроля качества, используют совместимую дефиницию. Чтобы этот тип оценки сделать

КЛИНИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

эффективным и избежать погрешностей, необходимо сформировать парадигму для сопоставления результатов различных методов анализа тропонинов на местах.

Общепринятые стандарты дефиниции ИМ

Дефиниция ИМ подразумевает множество вариантов, как для индивидуального случая, так и для общества в целом. Предварительный или окончательный диагноз является основой диагностического алгоритма, изменения образа жизни, лечения и прогноза для пациента. Основные направления развития здравоохранения и распределение общественного бюджета основываются на совокупности пациентов с определенным диагнозом.

Одной из целей хорошей клинической работы является постановка правильного диагноза, что обеспечивается актуальными научными знаниями. Дефиниция ИМ, описанная в общих чертах в этом документе, соответствует этой цели. Вообще, концептуальное значение термина «инфаркт миокарда» не изменилось, хотя появились новые, высокочувствительные методы диагностики этого состояния. Таким образом, диагноз острого ИМ является клиническим диагнозом, основанным на симптомах пациента, ЭКГ изменениях, реакции высокочувствительных биохимических маркеров, а также полученной информации от различных методов визуализации. Важно охарактеризовать тип ИМ, также его степень развития, резидуальную функцию ЛЖ, тяжесть ИБС и другие факторы риска, вместо того, чтобы просто поставить диагноз ИМ. Информация, отражающая прогноз пациента, возможность вернуться к труду, требует больше, чем просто заявления, что пациент перенес ИМ. Множество дополнительных факторов, упомянутых ранее, также требуют участия общества, семьи для их коррекции.

Разработано множество шкал риска, определяющих прогноз после ИМ. Классификация различных других прогностических показателей, ассоциированных с ИМ, должно привести к пересмотру клинических синдромов, используемых в настоящее время для пациентов с множеством факторов, приводящих к некрозу миокарда, с последующим повышением уровня биомаркеров.

Необходимо отметить, что текущая модификация дефиниции ИМ может быть связана с последствиями для пациентов и их семей в отношении психологического статуса, медицинской страховки, профессиональной карьеры, а также лицензии водителя и пилота. Этот диагноз имеет социальное значение для кодировки диагноза, больничной компенсации, статистики здравоохранения, больничного листа и аттестации нетрудоспособности. Чтобы решить эту задачу, врач должен быть в полной мере осведомлен об изменениях в диагностических критериях. Необходимо создать образовательные пособия и соответствующим образом адаптировать рекомендации по лечению. Профессиональные общества и организаторы здравоохранения должны поспособствовать быстрому распространению пересмотренной дефиниции среди врачей, других работников здравоохранения, администраторов и общественности.

Глобальные перспективы дефиниции инфаркта миокарда

Сердечно-сосудистые заболевания – это глобальная проблема. Критически важно понимание значения и влияния ИБС на общество. Изменения клинической дефиниции, критериев и биомаркеров способствуют нашему пониманию и стремлению к улучшению общественного здравоохранения. Дефиниция ИМ для клиницистов имеет важное и непосредственно терапевтическое значение. Эпидемио-

Таблица 6. Табулирование в клинических исследованиях типов ИМ в соответствии с кратностью 99% верхней границы нормы референсных значений применяемых кардиоспецифических биомаркеров

Кратность ×99%	ИМ 1 типа Спонтанный	ИМ 2 типа Вторичный	ИМ 3 типа ^а Смерть	ИМ 4а типа ЧКВ	ИМ 4б типа Тромбоз стента	ИМ 4с типа ^б рестеноз	ИМ 5 типа АКШ
1–3							
3–5							
5–10							
>10							
Общая							

Примечания: а – Уровень биомаркеров не известен по причине смерти прежде, чем были получены анализы крови (синяя зона). Красная зона указывает на уровни тропонинов ниже значений характерных для ИМ независимо от ЧКВ или АКШ. б – Рестеноз определяется как $\geq 50\%$ стеноз коронарной артерии, либо несколько поражений, ассоциированных с повышением уровня тропонинов $>99\%$ верхней границы нормы, но при отсутствии других гемодинамически значимых поражений после успешной первичной имплантации стента или баллонной ангиопластики стеноза коронарной артерии ($<50\%$).

Сокращения: ИМ – инфаркт миокарда, ЧКВ – чрескожное коронарное вмешательство, АКШ – аортокоронарное шунтирование.

логи обычно используют ретроспективные данные, поэтому общая дефиниция заболевания важна для сравнений и анализа тенденций. Стандарты, описанные в данном документе, подходят для эпидемиологических исследованиях. Тем не менее, чтобы проанализировать тенденции в течение длительного времени важно иметь общую дефиницию и количественно определять изменения биомаркеров или других диагностических критериев [101]. Например, появление тропонинов существенно увеличило количество диагностированных ИМ для эпидемиологов [3, 102].

В странах с ограниченными экономическими ресурсами кардиоспецифические биомаркеры и методы визуализации могут быть недоступны за исключением нескольких центров, и даже параметров записи ЭКГ может быть недостаточно. В этой среде, ВОЗ заявила, что тесты биомаркеров или другие дорогостоящие диагностические исследования не являются обязательными диагностическими критериями [3]. ВОЗ рекомендует к использованию ESC/ACCF/ANA/WHF Универсальную Дефиницию ИМ в центрах без ограничения бюджета, и более гибкие стандарты в местах с ограниченными ресурсами [3].

Культурные, финансовые, структурные и организационные проблемы при диагностике и лечении острого ИМ в разных странах мира требуют продолжения исследований. Важно, чтобы недостатки тера-

пии и диагностики в область сердечно-сосудистых заболеваний были нивелированы.

Конфликт интересов

Участники рабочей группы ЕОК, ФАКК, ААС и ВФС независимо участвовали в подготовке этого документа, привнося их академический и клинический опыт и используя результаты объективных и клинических исследований, доступных в литературе. Большинство проводило – и проводит – работу, сотрудничая с индустрией и правительством или частными медицинскими поставщиками (исследования, обучающие конференции, консультации), но все полагают, что такое сотрудничество не повлияло на их суждения. Лучшей гарантией их непредвзятости является качество их прежней и настоящей научной работы. Несмотря на это, чтобы обеспечить прозрачность их взаимоотношений с индустрией, правительством и частными медицинскими поставщиками, вся информация представлена на сайте ЕОК (www.escardio.org/guidelines). Расходы Рабочей Группы/ Авторского Комитета при подготовке этого документа полностью обеспечивались вышеупомянутыми объединенными ассоциациями.

Благодарность

Мы очень благодарны сотрудникам Департамента Практических Рекомендаций ЕОК.

Текст «Третье универсальное определение инфаркта миокарда» аккредитован Советом Европы для аккредитации в кардиологии (ЕВАС). ЕВАС работает согласно стандартам качества Европейского Совета по аккредитации для послевузовского медицинского образования (ЕАССМЕ), который является учреждением Европейского союза медицинских специалистов (UEМС). В соответствии с требованиями ЕВАС/ЕАССМЕ все авторы, участвующих в этой программе раскрыли потенциальные конфликты интересов, которые могут вызвать предвзятость в научном материале. Организационный комитет отвечает за обеспечение того, что все потенциальные конфликты интересов в программе объявляются участникам до начала деятельности. Вопросы для этой статьи доступны на: сайте European Heart Journal <http://www.oxfordlearning.com/eurheartj> и ЕОК <http://www.escardio.org/guidelines>

Сокращения и условные обозначения

ACCF – Фонд Американского Колледжа Кардиологов
ACS – (ОКС) острый коронарный синдром
АНА – Американская Ассоциация Сердца
ИБС – ишемическая болезнь сердца
КШ – коронарное шунтирование
КФК-МВ – МВ фракция креатинфосфокиназы
Т – тропонин
КТ – компьютерная томография
CV – коэффициент изменчивости
ЭКГ – электрокардиограмма
ЕОК – Европейское общество кардиологов
FDG – флуорозедоксиглюконат
ч – час(ы)
СН – сердечная недостаточность
БЛНПГ – блокада левой ножки пучка Гиса
ЛЖ – левый желудочек
ГЛЖ – гипертрофия миокарда левого желудочка
ИМ – инфаркт миокарда
mIBG – мета-йодо-бензилгуанид
min – минута(ы)
MONICA – Многонациональный мониторинг тенден-

ций и определений кардиоваскулярных заболеваний
MPS – перфузионная сцинтиграфия миокарда
MP – магнитный резонанс
mV – милливольт(ы)
нг/л – нанограмм/литр
не-Q-ИМ – ИМ без патологического зубца Q
ИМБПST – ИМ без элевации сегмента ST
ЧКВ – чрескожное коронарное вмешательство
РЭТ – позитронно-эмиссионная томография
пг/мл – пикограмм/миллилитр
Q-ИМ – ИМ с формированием патологического зубца Q
БПНПГ – блокада правой ножки пучка Гиса
с – секунда(ы)
SPECT – протонно-эмиссионная компьютерная томография
ИМПST – ИМ с подъемом сегмента ST
ST-T – сегмент ST-T
URL – верхняя граница нормы
WHF – Всемирная ассоциация сердца
ВОЗ – Всемирная организация здравоохранения

Впервые опубликовано в Российском кардиологическом журнале, 2 (100)/2013

© Публикуется с разрешения ESC

Фиксированные комбинации – большие перспективы в лечении артериальной гипертензии



Атарбаева В.Ш., Джусипов А.К., Бердыханова Р.М., Имантаева Г.М., Идрисов У.А., Курманбекова Г.Ж., Танашева Г.Ш., Абдирова Т.М., Лещинская-Попова И.Е. Алматинский государственный институт усовершенствования врачей МЗ РК, г. Алматы

Артериальная гипертензия (АГ) является одним из важнейших факторов риска основных сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ), которые в свою очередь становятся основной причиной смертности трудоспособного населения страны [1, 2]. Около 40% взрослого населения земного шара имеет повышенный уровень артериального давления (АД) [3]. Несмотря на достигнутые успехи ученых, врачей и органов управления здравоохранением, в Республике Казахстан, также как и во всем мире, АГ остается одной из наиболее значимых медико-социальных проблем. Болезнями системы кровообращения страдает 50,3% населения РК, при этом артериальная гипертония имеет стойкую тенденцию к росту. Артериальная гипертензия – главный фактор риска смертельного исхода: и составляет 12,8% смертей во всем мире [1–5].

Согласно рекомендациям Европейского общества по артериальной гипертензии и Европейского общества кардиологов, блокаторы AT_1 -рецепторов (БРА) отнесены к средствам первой линии в лечении артериальной гипертензии наряду с диуретиками, β -адреноблокаторами (ББ), ингибиторами ангиотензин-превращающего фермента (иАПФ) и антагонистами кальция (АК).

По сравнению с иАПФ, БРА обеспечивают более полную блокаду ренин-ангиотензиновой системы, не зависящую от путей образования ангиотензина II. Избирательная блокада AT_1 -рецепторов не только позволяет устранить патологически возросший тонус сосудистой стенки при АГ и предупреждать патологическое ремоделирование сосудистой системы и миокарда, но способна обеспечивать регрессию гипертрофии и улучшать диастолическую функцию сердца, устраняя ригидность стенки миокарда [6–10].

Сложность лечения АГ – многогранный механизм ее развития. В связи с чем, монотерапия эффективна максимум у 40% пациентов.

Безусловно, появление фиксированных комбинаций открывает большие перспективы. Комбинированная терапия является основой современной стратегии ведения пациентов, реально обеспечивающей возможность достижения целевых уровней АД [4, 11, 12]. Фиксированные комбинации необходимо широко использовать в лечении больных с АГ, в том числе и трудноконтролируемой, поскольку обладают хорошей эффективностью и переносимостью, связанной с низкой дозировкой составляющих компонентов и простотой использования, способной улучшить долгосрочную приверженность пациентов к лечению [6, 8].

Целью настоящего исследования явилось изучение влияния на клинко-функциональные и некоторые биохимические показатели комбинированного препарата Вазотенз Н у пациентов с артериальной гипертензией.

Материал и методы исследования

Под наблюдением находилось 30 больных артериальной гипертензией

2 степени, риск 3, из них 12 мужчин и 18 женщин в возрасте от 50 до 65 лет (в среднем $57,5 \pm 1,3$ лет). Длительность АГ $10,2 \pm 1,6$ лет. За 7 дней до обследования были отменены все ранее применявшиеся антигипертензивные препараты. В случае значительного повышения АД больным назначались короткодействующие антигипертензивные препараты. Диагноз артериальной гипертензии устанавливался согласно классификации ВОЗ/МОАГ (1999 г.). Больные принимали 1 раз в сутки препарат Вазотенз Н (фармацевтическая компания «Актавис», Исландия) – фиксированная комбинация: лосартан 50 мг/гидрохлортиазид 12,5 мг. Пациентам проводились общеклинические исследования, биохимический анализ крови с определением общего холестерина, триглицеридов, креатинина, мочевины, глюкозы. Функциональные методы исследования: ЭКГ в 12 общепринятых стандартных отведениях. Эхокардиографическое исследование проводилось на аппарате «Vivid 3» фирмы «General Electric» по методике Американской ассоциации эхокардиографии (ASE). Определяли

толщину межжелудочковой перегородки (ТМЖП) и задней стенки левого желудочка (ТЗСЛЖ) в диастолу, фракцию выброса, степень укорочения переднезаднего размера ЛЖ, конечно-систолические (КСР) и конечно-диастолические (КДР) размеры и объемы (КСО и КДО) ЛЖ. Массу миокарда левого желудочка (ММЛЖ) рассчитывали по методике Penn. Индекс ММЛЖ (ИММЛЖ) определяли как отношение ее к площади поверхности тела. Суточное мониторирование артериального давления (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. Анализировались следующие показатели: среднесуточные систолическое артериальное давление (САД) и диастолическое артериальное давление (ДАД); средненочные и среднедневные показатели САД и ДАД. Оценивалась вариабельность АД. Нормальными значениями считали АД ниже 130/80 мм рт.ст. в среднем за сутки, ниже 140/90 мм рт.ст. днем и ниже 120/70 мм рт.ст. ночью. Переносимость препарата регистрировалась как хорошая при отсутствии побочных эффектов, удовлетворительная – при наличии побочных явлений, преходящих и не требовавших отмены препарата, неудовлетворительная – при возникновении побочных явлений, потребовавших отмены препарата.

Сроки исследования: исход и 3 месяца от начала терапии. Расчеты проводили на персональном компьютере с помощью пакета прикладных программ Microsoft Excell 2000 Professional.

Результаты собственных исследований и их обсуждение

Как показали результаты проведенного нами исследования, лечение Вазотензом Н оказывает по-

Таблица 1. Динамика уровня артериального давления у пациентов с АГ

Показатели		САД мм рт.ст.	ДАД мм рт.ст.
Вазотенз Н n=30	исход	178,5±1,2	110,1±1,7
	1 месяц	138,6±1,7*	90,2±1,4*
	3 месяца	120,6±1,3*	86,3±1,1*

* $p < 0,05$ – в сравнении с исходными данными

Таблица 2. Влияние препарата Вазотенз Н на показатели суточного мониторирования АД у больных с артериальной гипертензией

Показатель	Исход (n=30)	3 мес.(n=30)	p
САД (24), мм рт.ст.	178,5±1,2	120,6±1,3	<0,05
ДАД (24), мм рт.ст.	110,1±1,7	86,3±1,1	<0,05
ЧСС (24), уд/мин.	78,2±1,5	76,3±1,9	нд
ИБ САД (24), %	80,9±17,0	30,4±24,6	<0,001
ИБ ДАД (24), %	66,1±31,0	23,2±21,0	<0,001
Утр. макс. САД, мм рт.ст.	169,3±1,6	134,9±1,6	<0,05
Утр. макс. ДАД, мм рт.ст.	102,5±1,4	89,7±1,5	<0,05
СНС САД, %	7,4±1,3	11,8±1,2	<0,05
СНС ДАД, %	10,5±1,3	15,7±1,8	<0,05

ложительное влияние на изучаемые клинические, гемодинамические, функциональные, биохимические показатели у больных АГ. При лечении в течение 12 недель отмечалось нарастание антигипертензивного эффекта, дальнейшее снижение и стабилизация АД. Исходные показатели артериального давления у обследуемых больных составили: САД = 178,5±1,2 мм рт.ст., ДАД=110,1±1,7 мм рт.ст. У больных, принимавших Вазотенз Н, отмечалась стабилизация систолического и диастолического артериального давления уже через 1 месяц от начала терапии: САД снизилось до 138,6±1,7 мм рт.ст. (на 22,3%), ДАД достигло 90,2±1,4 мм рт.ст. (на 18%). Через 3 месяца лечения Вазотенз Н САД снизилось до 120,6±1,3 мм рт.ст. (на 32,4%), ДАД – 86,3±1,1 мм рт.ст., (на 21,6%), $p < 0,05$. Целевой уровень АД через 12 недель лечения достигнут у 96% больных (табл. 1). В процессе лечения Вазотенз Н не оказывал существенного влияния на исходно нормальную частоту сердечных сокращений.

При анализе исходных показателей СМАД, в целом, было выявлено повышение всех показателей, отражающих нагрузку артериальным

давлением за сутки, день и ночь. У обследуемых больных отмечались различия между среднедневным и средненочным АД, а также между показателями вариабельности АД в период бодрствования и отдыха. Через 3 месяца от начала лечения было отмечено достоверное снижение среднесуточного, среднедневного и средненочного САД и ДАД. В ходе лечения Вазотензом Н, отмечалось достоверное снижение вариабельности АД. Показатели «нагрузки давлением» по индексу вариабельности (ИБ) САД и ДАД статистически достоверно уменьшились за сутки, как в дневное, так и в ночное время с 80,9±17,0% до 30,4±24,6% ($p < 0,001$). Уровень утреннего подъема САД и ДАД достоверно снизился со 169,3±1,6 мм рт.ст. до 134,9±1,6 мм рт.ст. и со 102,5±1,4 мм рт.ст. до 89,7±1,5 мм рт.ст., соответственно, $p < 0,05$. Средняя степень ночного снижения (СНС) САД/ДАД через 12 недель терапии достоверно увеличилась до 11,8±1,2/15,7±1,8 мм рт.ст., $p < 0,05$ (табл. 2).

Анализируя ЭКГ-данные, нами выявлено, что у 84% пациентов отмечалась гипертрофия левого желудочка, признаки систолической

перегрузки – у 22% больных, дистрофические изменения в миокарде – у 38% пациентов. Следует отметить, что в ходе лечения Вазотензом Н признаки перегрузки через 12 недель на ЭКГ не наблюдались, уменьшились признаки гипертрофии и дистрофических изменений. При изучении ЭхоКГ-показателей выявлено исходное увеличение размеров левого желудочка в систолу и диастолу в 1,4 раза по сравнению с нормальными показателями ($p < 0,05$). Показатели, характеризующие сократительную и насосную функцию миокарда – фракция выброса и степень укорочения переднезаднего размера ЛЖ ($\Delta\%S$) были снижены в 1,2 раза ($p < 0,05$). По окончании периода наблюдения КДО достоверно снизился со $142,6 \pm 1,3$ мл до $108,2 \pm 1,5$ мл ($p < 0,05$), КСО – с $69,1 \pm 2,3$ мл до $49,4 \pm 1,6$ мл, КДР достоверно уменьшился с $5,6 \pm 0,1$ см до $4,5 \pm 0,3$ см, $p < 0,05$. КСР уменьшился с $4,8 \pm 0,3$ см до $3,6 \pm 0,5$ см. Фракция выброса левого желудочка увеличилась на 11,1% и составила $66,7 \pm 1,9\%$, степень укорочения переднезаднего размера левого желудочка по окончании периода исследования составила $30,1 \pm 1,3\%$. Морфофункциональные показатели массы миокарда левого желудочка, индекс массы миокарда левого желудочка, в процессе лечения изменились в сторону их уменьшения, так ММЛЖ – на 15%, ИММЛЖ – на 23%, ТМЖП – на 12,5%, ТЗСЛЖ – на 13,3% (табл. 3).

В результате проводимой терапии Вазотензом Н отмечалось улучшение клинического состояния больных: уменьшились головные боли, головокружение, колющие боли в области сердца, нормализовалось и стабилизировалось АД. Через 12 недель терапии, принимавших Вазотенз Н, полный эффект был достигнут у большинства пациентов – 28 (93,3%), у 2 – частичный (6,7%).

Полученные нами данные свидетельствуют о том, что препарат Вазотенз Н является метаболически нейтральным, не оказывает существенного влияния на углеводный и липидный обмен (табл. 4).

Побочных эффектов и осложнений при лечении Вазотензом Н не наблюдалось, переносимость препарата оценивалась как хорошая. Ре-

Таблица 3. Динамика показателей внутрисердечной гемодинамики при лечении Вазотензом Н

Показатель	Исходные данные (n=30)	Через 3 месяца (n=30)
КДО, мл	$142,6 \pm 1,3$	$108,2 \pm 1,5^*$
КСО, мл	$69,1 \pm 2,3$	$49,4 \pm 1,6^*$
КДР, см	$5,6 \pm 0,2$	$4,5 \pm 0,3^*$
КСР, см	$4,8 \pm 0,3$	$3,6 \pm 0,5^*$
ТМЖП, см	$1,6 \pm 0,04$	$1,4 \pm 0,08^*$
ТЗСЛЖ, см	$1,5 \pm 0,02$	$1,3 \pm 0,02^*$
ММЛЖ, г	$270,8 \pm 9,20$	$230,1 \pm 8,9^*$
ИММЛЖ г/м ²	152 ± 11	$117 \pm 10^*$
ФВ, %	$55,6 \pm 1,3$	$66,7 \pm 1,9^*$
Дельта S, %	$23,6 \pm 1,1$	$33,4 \pm 1,3^*$

*- $p < 0,05$ в сравнении с исходными данными

Таблица 4. Некоторые биохимические показатели у больных с АГ при лечении препаратом Вазотенз Н

Показатель	Величина показателя у больных с АГ	
	до лечения (n=30)	после лечения (n=30)
Общий холестерин, ммоль/л	$5,47 \pm 0,87$	$5,31 \pm 0,83$
Триглицериды, ммоль/л	$1,9 \pm 0,2$	$1,8 \pm 0,1$
ХС ЛПВП, ммоль/л	$1,3 \pm 0,2$	$1,4 \pm 0,1$
Глюкоза плазмы, ммоль/л	$5,8 \pm 0,2$	$5,7 \pm 0,4$
Креатинин, ммоль/л	$78,9 \pm 0,5$	$77,4 \pm 0,3$
Мочевина, ммоль/л	$5,0 \pm 0,3$	$4,8 \pm 0,2$

зультаты проведенного нами исследования свидетельствовали о том, что фиксированная комбинация препарата Вазотенз Н является эффективной и безопасной в лечении больных с АГ.

Выводы

Вазотенз Н является эффективным препаратом в лечении больных с артериальной гипертензией, способствуя достижению целевого уровня артериального давления, улучшая клинические показатели.

Вазотенз Н оказывает положительное влияние на процессы ремоделирования миокарда левого желудочка, достоверно уменьшая конечно-диастолические и конечно-систолические объемы и размеры, повышая фракцию выброса и степень укорочения переднезаднего размера левого желудочка.

По данным суточного мониторинга артериального давления фиксированная комбинация препарата Вазотенз Н оказывает пролонгированное 24-часовое антигипертензивное действие (в период бодрствования, ночные часы и ранние утренние часы), что выражается в уменьшении средних показателей САД и ДАД в эти периоды, уменьшает вариабельность систолического и диастолического артериального давления.

Препарат Вазотенз Н является метаболически нейтральным.

Фиксированная комбинация препарата Вазотенз Н является эффективной и безопасной в лечении больных с АГ.

Список литературы находится в редакции

Вазотенз Н

УТВЕРЖДЕНА
Приказом председателя
Комитета контроля медицинской и
фармацевтической деятельности
Министерства здравоохранения
Республики Казахстан
от 09 июля 2013 г. №612

Торговое название

Вазотенз Н

Международное непатентованное название

Нет

Лекарственная форма

Таблетки, покрытые пленочной оболочкой,
50/12,5 мг и 100/25 мг

Состав

Одна таблетка содержит

активные вещества: калия лозартан 50,01 мг
или 100,02 мг, гидрохлортиазид 12,5 мг или
25,01 мг,

вспомогательные вещества: целлюлоза
микрокристаллическая, крахмал кукурузный
прежелатинизированный, лактозы моногидрат,
магния стеарат,

состав оболочки: гидропропилцеллюлоза,
гипромеллоза, титана диоксид (Е 171), железа
оксид желтый (Е 172).

Описание

Желтые, круглые таблетки, покрытые пленочной оболочкой.

Фармакотерапевтическая группа

Препараты, влияющие на систему ренин-ангиотензин. Ангиотензина II антагонисты в комбинации с диуретиками. Лозартан в комбинации с диуретиками.

Код АТХ C09 DA 01

Фармакологические свойства

Фармакокинетика

После приема внутрь лозартан хорошо всасывается и подвергается метаболизму при первом прохождении, в результате чего формируются активный жирнокислотный метаболит и другие неактивные метаболиты. Системная биодоступность лозартана составляет около 33%. Средняя максимальная концентрация лозартана и его активного метаболита достигается в течение 1 часа и 3-4 часов, соответственно. При одновременном приеме с пищей клинически существенных эффектов на плазменную концентрацию лозартана выявлено не было.

Лозартан и его активный метаболит связываются с белками (альбумином) на $\geq 99\%$. Объем распределения лозартана составляет 34 литра. Приблизительно 14% дозы лозартана преобразовывается в активный метаболит. После приема лозартана, меченого ^{14}C , радиоактивность циркулирующей плазмы крови, прежде всего,

связана с наличием лозартана и его активного метаболита. Образовываются также неактивные метаболиты: два основных, образующихся в результате гидроксирования бутиловой цепи, и один второстепенный – N-2-тетразол-глюкуронид. Плазменный клиренс лозартана и активного метаболита составляет приблизительно 600 мл/мин и 50 мл/мин, соответственно. Почечный клиренс лозартана и активного метаболита составляет приблизительно 74 мл/мин и 26 мл/мин соответственно. При приеме внутрь лозартана приблизительно 4% дозы выделяется в неизменном виде с мочой, и приблизительно 6% дозы в виде активного метаболита. Лозартан и активный метаболит имеют линейную фармакокинетику при приеме препарата в дозе до 200 мг. После приема внутрь плазменная концентрация лозартана и активного метаболита снижаются полиэкспоненциально с конечным периодом полураспада приблизительно 2 часа и 6-9 часов, соответственно. При однократном приеме препарата в дозе 100 мг ни лозартан, ни его активный метаболит существенно не накапливаются в плазме. Выведение лозартана и его метаболита происходит с желчью и мочой. После приема внутрь лозартана, меченого ^{14}C , приблизительно 35% радиоактивности обнаруживается в моче и 58% - в фекалиях. При легком и умеренном алкогольном циррозе печени концентрации лозартана и его активного метаболита в плазме крови увеличиваются в 5 и 1,7 раза, по сравнению с концентрацией у молодых добровольцев мужского пола. Концентрации лозартана в плазме крови у пациентов с клиренсом креатинина более 10 мл/мин не отличались от таковых у лиц с нормальной функцией почек. У пациентов, находящихся на гемодиализе, площадь под кривой «концентрация-время» (AUC) лозартана приблизительно в два раза больше, чем у пациентов с нормальной функцией почек.

Ни лозартан, ни его активный метаболит не могут быть удалены гемодиализом.

Гидрохлортиазид

После перорального приема около 80% гидрохлортиазида всасывается из желудочно-кишечного тракта. Гидрохлортиазид проникает через плацентарный барьер, не проникает через гематоэнцефалический, выделяется с молоком. Системная биодоступность составляет около 70%. Максимальные концентрации в плазме крови, как правило, достигаются через 2-5 часов. Связывание с белками плазмы крови гидрохлортиазида составляет 64%; относительный объем распределения составляет 0,5-1,1 л/кг. У здоровых добровольцев более 95% гидрохлортиазида выводится в неизменном виде почками. Период полувыведения составляет примерно 6-8 часов при нормальной функции почек. У пациентов с нарушением функции почек период полувыведения увеличивается и составляет около 20 часов при терминальной почечной недостаточности. Одновременное применение гидрохлортиазида и лозартана у здоровых добровольцев не влияет на фармакокинетику каждого действующего вещества.

Фармакокинетические параметры, такие как площадь под фармакокинетической кривой от 0 до бесконечности (AUC_{inf}) и максимальная концентрация (C_{max}) для лозартана и его актив-

ного метаболита E-3174, а также AUC_{inf}, C_{max} и выведение с мочой 0-24 для гидрохлортиазида были биоэквивалентными при сравнении отдельных соединений и фиксированной комбинации препарата.

Фармакодинамика

Вазотенз Н является комбинацией антагониста рецепторов ангиотензина II (тип AT₁), калия лозартана, и тиазидного диуретика, гидрохлортиазида. Комбинация этих компонентов оказывает аддитивный антигипертензивный эффект, снижая артериальное давление в большей степени, чем каждый из компонентов в отдельности. Антигипертензивный эффект Вазотенза Н сохраняется в течение 24 часов.

Ангиотензин II связывается с AT₁-рецепторами, находящимися во многих тканях (например, в гладкой мускулатуре сосудов, надпочечниках, почках и сердце) и вызывает различные эффекты, включая сужение сосудов и секрецию альдостерона. Ангиотензин II также стимулирует пролиферацию гладкомышечных клеток. Лозартан и его активный жирнокислотный метаболит (E-3174) блокируют все физиологически соответствующие эффекты ангиотензина II, независимо от источника или способа синтеза. Во время приема лозартана удаление отрицательной обратной связи, заключающейся в подавлении ангиотензином II секреции ренина, приводит к увеличенной плазменной деятельности ренина и сопровождается увеличением уровня ангиотензина II в плазме. Лозартан связывается избирательно с AT₁-рецепторами и не связывается и не блокирует рецепторы других гормонов или ионных каналов, играющих роль в регуляции функции сердечно-сосудистой системы. Кроме того, лозартан не ингибирует АПФ, способствующий деградации брадикинина. Поэтому эффекты, которые непосредственно не связаны с блокированием AT₁, такие как усиление брадикинин-опосредованных эффектов или развитие отеков (лозартан - 1,7% и плацебо - 1,9%) не имеют отношения к Вазотенз Н. Ингибиторы АПФ, в отличие от лозартана, блокируют ответную реакцию ангиотензина I и увеличивают ответную реакцию брадикинина, не изменяя ответную реакцию ангиотензина II.

Гидрохлортиазид – тиазидный диуретик. Механизм антигипертензивного действия гидрохлортиазида полностью не известен. Тиазида воздействуют на реабсорбцию электролитов в дистальных канальцах почек и приблизительно в одинаковой степени усиливают экскрецию ионов натрия и хлора. Диуретическое действие гидрохлортиазида заключается в уменьшении объема плазмы крови, повышении активности ренина и усилении секреции альдостерона, что, в свою очередь, усиливает потерю ионов калия и бикарбоната с мочой и приводит к снижению концентрации калия в плазме крови. Связь ренина и альдостерона регулируется ангиотензином II, и таким образом, одновременное применение антагониста рецепторов ангиотензина II и гидрохлортиазида снижает потерю калия, вызванную тиазидными диуретиками. Диуретический эффект наступает через 1-2 часа и продолжается в течение 10-12 часов в зависимости от дозы. Антигипертензивное действие продолжается на протяжении 24 часов.

Показания

- артериальная гипертензия
- артериальная гипертензия с гипертрофией левого желудочка (для снижения риска смертности у пациентов, страдающих сердечно-сосудистыми заболеваниями)

Способ применения и дозировка

Вазотенз Н можно принимать в комбинации с другими антигипертензивными средствами, независимо от приема пищи.

Артериальная гипертония

Обычная начальная доза составляет 1 таблетка (50/12,5 мг) в сутки. Для достижения эффекта может потребоваться увеличение дозы до 100/25 мг один раз в сутки.

Артериальная гипертензия с гипертрофией левого желудочка

Обычная начальная доза составляет 50/12,5 мг один раз в сутки. Для достижения эффекта может потребоваться увеличение дозы Вазотенз Н до 100/25 мг в сутки. Максимальный гипотензивный эффект достигается спустя 3 недели после начала лечения.

У пожилых пациентов нет необходимости корректировки начальной дозы.

Побочные действия

Часто

- гипотония
- головокружение, головная боль, бессонница
- слабость, утомляемость
- боль в области грудной клетки
- кашель, синусит, инфекции верхних дыхательных путей
- боли в животе, тошнота, диарея, диспепсия
- боль в спине
- отек, пальпитация, сыпь
- мышечные судороги, боль в ногах, миалгия
- гиперкалиемия, незначительное снижение уровня гематокрита и гемоглобина

Нечасто

- анорексия, воспаление слюнных желез, сухость во рту, тошнота, рвота, запор, метеоризм
- судороги
- ортостатическая гипотония, шум в ушах
- стенокардия, стенокардия, AV- блокада II степени, цереброваскулярные нарушения, инфаркт миокарда, учащенное сердцебиение, аритмия (фибрилляция предсердий, синусовая брадикардия, тахикардия, желудочковая тахикардия, фибрилляция желудочков)
- гипокалиемия, гиперурикемия и подагра, гипергликемия (у диабетиков), глюкозурия, гипомагниемия, гипонатриемия, включая симптоматическая гипонатриемия, гиперкальциемия, гипофосфатемия, гипохлоремический алкалоз
- гиперлипидемия
- анемия, гемолиз, агранулоцитоз, апластическая анемия, лейкопения, пурпура, тромбоцитопения
- гемморагический васкулит Шенлейн-Геноха, экхимозы, васкулиты, крапивница
- тревога, тревожное состояние, панические расстройства, спутанность сознания, депрессия, кошмарные сновидения, нарушение сна, сонливость, нарушение памяти
- нервозность, парестезия, периферическая



нейропатия, тремор

- мигрень, обморок

- нечеткость зрения, ощущения жжения/зуда в глазах, конъюнктивит, нарушение зрения, ксантопсия

- фарингит, ларингит, одышка, бронхит, носовое кровотечение, ринит, нарушение проходимости дыхательных путей, респираторный дистресс

- алопеция, дерматит, сухость кожи, эритема, гиперемия, светочувствительность, зуд, кожная сыпь, крапивница, токсический эпидермальный некролиз

- повышенное потоотделение

- артралгия, артрит, мышечная слабость, остеопения

- никтурия, учащенное мочеиспускание, инфекции мочевыводящих путей,

- глюкозурия, интерстициальный нефрит

- снижение либидо, эректильная дисфункция

- желтуха (внутрипеченочная холестатическая), панкреатит

- повышение температуры тела

Редко

- извращение вкуса

- гепатит, увеличение трансаминаз и билирубина

- анафилактические реакции, ангионевротический отек с отеком гортани и голосовой щели с обструкцией воздушных путей

Противопоказания

- повышенная чувствительность к активным веществам или к любому вспомогательному веществу

- выраженная почечная недостаточность (клиренс креатинина ≤ 30 мл/мин) или пациенты, находящиеся на гемодиализе

- анурия

- тяжелые заболевания печени

- непереносимость галактозы, дефицит лактазы Лаппа, мальабсорбция галактозы-глюкозы

- одновременный прием препаратов лития

- беременность и период лактации

- детский и подростковый возраст до 18 лет

Лекарственные взаимодействия

При одновременном применении Вазотенз Н и:

- калийсберегающих мочегонных средств (споронолактон, амилорид), препаратов калия или солей, содержащих калий

- риск развития гиперкалиемии;

- нестероидных противовоспалительных средств (включая селективные ЦОГ-2-

ингибиторы) - возможно ослабление гипотензивного эффекта, повышение риска ухудшения функций почек;

- алкоголя, барбитуратов или наркотических веществ - риск развития ортостатической гипотонии;

- антидиабетических средств, производных сульфонилмочевины - возможно увеличение уровня сахара в крови и снижение толерантности к глюкозе из-за потери калия;

- липидснижающих агентов (холестерол, холестирамин) - снижение всасывания мочегонных средств, в т.ч. гидрохлоротиазида примерно с 40% до 80%. Поэтому следует осуществлять прием гидрохлоротиазида за 4 часа до приема холестерина/холестирамина;

- лития - уменьшение почечного клиренса лития с высоким риском литиевой токсичности;

- кортикостероидов - риск гипокалиемии;

- аминные вазопрессоры (например, адреналин) - снижение эффекта вазопрессоров, но не достаточный, чтобы прекратить применение;

- миорелаксанты недеполяризующие (например, тубокурарин) - возможно увеличение эффекта миорелаксантов;

- рифампицин и флуконазол - уменьшают уровень активного метаболита. Флуконазол, ингибитор изофермента цитохрома P450 2C9, снижает плазменные концентрации активного метаболита и повышает концентрации лозартана, однако, фармакодинамическая значимость этого феномена не установлена. Показано, что у лиц, не метаболизирующих лозартан в активный метаболит, имеется очень редкий и специфичный дефект изофермента P450 2C9;

- амифостин - может наблюдаться потенцирование антигипертензивного эффекта;

- гликозиды наперстянки - вызванная тиазидами гипокалиемия или гипомagneмия может усугублять течение аритмии сердца, индуцированной применением препаратов наперстянки;

- лекарственные препараты, на которые влияет изменение уровня калия в сыворотке крови. Рекомендовано периодически контролировать уровень калия в сыворотке крови и регистрировать ЭКГ, если Вазотенз Н применяется одновременно с препаратами, на которые влияет изменение уровня калия в сыворотке крови (например, гликозиды наперстянки и антиаритмические средства), и препаратами (включая некоторые антиаритмические препараты), индуцирующими желудочковую тахикардию типа «пируэт», а предрасполагающим фактором возникновения желудочковой тахикардии типа «пируэт» является гипокалиемия: - антиаритмические препараты класса Ia (например, хинидин, гидрохинидин, дизопирамид).

- антиаритмические препараты класса III (например, амиодарон, соталол, дофетилид, ибуптидил)

- некоторые антипсихотические препараты (например, тиоридазин, хлорпромазин, лево-мепромазин, трифторперазин, циамемазин, сульпирид, сультоприд, амисульприд, тиаприд, пимозид, галоперидол, дроперидол)

- другие препараты, например, бепридил, цизаприд, дифеманил, эритромицин в/в, галофантрин, мизоластин, пентамидин, спарфлоксацин, терфенадин, винкамин в/в.;

- *метформин* - следует с осторожностью применять метформин, поскольку существует риск развития лактацидоза, индуцированного нарушением функции почек на фоне применения гидрохлоротиазида;

- *блокаторы β-адренорецепторов и диазоксид* - тиазидные диуретики могут усиливать гипергликемический эффект бета-блокаторов и диазоксид;

- *препараты для лечения подагры (пробенецид, сульфинпиразон, аллопуринол)* - может потребоваться коррекция дозы урикозурических препаратов, так как гидрохлоротиазид может повышать уровень мочевой кислоты в сыворотке крови. Может потребоваться увеличение дозы пробенецида или сульфинпиразона. Одновременное применение тиазида может повышать частоту возникновения реакций гиперчувствительности к аллопуринолу;

- *амантадин* - тиазиды могут увеличить риск развития нежелательных явлений, вызванных амантадином;

- *цитотоксические препараты (циклофосфамид, метотрексат)* - тиазиды могут ослаблять выведение цитотоксических лекарственных препаратов с мочой и усиливать их миелосупрессорный эффект;

- *циклоспорин* - одновременное применение с циклоспином может повышать риск возникновения гиперурикемии и осложнений, подобных подагре;

- *тетрациклины* - одновременное применение тетрациклинов с тиазидными диуретиками повышает риск увеличения концентрации мочевины, обусловленного тетрациклинами. Это взаимодействие не касается доксициклина;

- *хинидин* - при совместном применении гидрохлоротиазида и хинидина может уменьшаться выведение хинидина.

Особые указания

Как и при любой антигипертензивной терапии возможно развитие у некоторых пациентов симптоматической гипотонии. Пациенты должны наблюдаться при появлении клинических симптомов дисбаланса электролитов и жидкости (дегидратации, гипонатриемии, гипохлоремического алкалоза, гипомagneмии или гипокалиемии), которые появляются в случае диарея или рвоты. Перед началом лечения Вазотенз Н необходимо проводить коррекцию этих состояний или начинать лечение с более низкой дозы.

Не рекомендуется применять комбинацию лозартана с гидрохлоротиазидом у пациентов с нарушением функции почек легкой или умеренной степени тяжести (клиренс креатинина

30-50 мл/мин). У пациентов с почечной недостаточностью, сердечной недостаточностью и сахарным диабетом возможно развитие гиперкалиемии и ухудшение функций почек. В связи с этим следует применять с осторожностью калийсберегающие диуретики, калийсодержащие пищевые добавки и калийсодержащие заменители соли в комбинации с Вазотензом Н. Как следствие угнетения системы ренин-ангиотензин, у некоторых пациентов возможны обратимые нарушения функции почек, включая почечную недостаточность.

У пациентов с одно- или двусторонним стенозом почечных артерий повышается риск развития тяжелой артериальной гипотензии и обратимое увеличение мочевины и креатинина крови. У таких пациентов функция почек должна находиться под тщательным контролем.

Трансплантация почки

Нет опыта применения препарата у пациентов, которым недавно была проведена трансплантация почки.

Первичный гиперальдостеронизм

У пациентов с первичным гиперальдостеронизмом, как правило, неэффективны антигипертензивные препараты, действующие путем ингибирования ренин-ангиотензиновой системы. Поэтому применение Вазотенза Н не рекомендовано.

Заболевания коронарных артерий и цереброваскулярные заболевания

Как и при применении других антигипертензивных препаратов, избыточное снижение артериального давления у пациентов с ишемическими сердечно-сосудистыми заболеваниями и цереброваскулярными заболеваниями может приводить к развитию инфаркта миокарда или инсульта.

Стеноз аортального и митрального клапанов, обструктивная гипертрофическая кардиомиопатия

Вазотенз Н должен с особой осторожностью применяться у пациентов со стенозом аортального и митрального клапанов, обструктивной гипертрофической кардиомиопатией.

Следует иметь в виду, что терапия тиазидами может вызвать снижение толерантности к глюкозе, увеличение уровней триглицеридов и холестерина, гиперурикемию и/или уремический артрит у некоторых пациентов. Так как лозартан снижает уровень мочевой кислоты, то в комбинации с гидрохлоротиазидом уменьшает вызванный мочегонным средством гиперурикемию.

Нарушения функции печени

Гидрохлортиазид следует применять с осторожностью у пациентов с нарушениями функции печени или прогрессирующим заболеванием печени, так как возможно развитие внутрипеченочного холестаза, а незначительные нарушения водно-электролитного баланса могут привести к печеночной коме.

При терапии тиазидами возможны аллергические реакции у некоторых пациентов.

Из-за их эффекта на метаболизм кальция, тиазиды могут влиять на функциональные тесты паращитовидной железы.

При применении тиазидов возможно обострение течения системной красной волчанки.

В состав Вазотенза Н входит лактоза. Пациентам с редкими наследственными заболеваниями, как непереносимость галактозы, дефицит лактазы Лаппа или глюкозо-галактозная мальабсорбция, не рекомендуется применять данный лекарственный препарат.

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

В связи с появлением побочных эффектов в виде головокружения, головной боли Вазотенз Н может снижать способность к управлению транспортным средством или потенциально опасными механизмами.

Передозировка

Симптомы: гипотония, тахикардия, из-за парасимпатической (вагусной) стимуляции возможна брадикардия, снижение уровня электролитов (гипокалиемия, гипохлоремия, гипонатриемия) и обезвоживание как результат обильного диуреза, сердечная аритмия.

Лечение: симптоматическое (восполнение жидкости и баланса электролитов), промывание желудка, прием активированного угля. Вазотенз Н и активный метаболит не выводятся из кровотока с помощью гемодиализа.

Форма выпуска и упаковка

По 14 таблеток помещают в контурную ячейковую упаковку из пленки поливинилхлоридной и фольги алюминиевой печатной.

По 2 контурные упаковки вместе с инструкцией по медицинскому применению на государственном и русском языках вкладывают в коробку из картона.

Условия хранения

Хранить при температуре не выше 25°C.

Хранить в недоступном для детей месте!

Срок хранения

2 года

Не применять после истечения срока годности.

Условия отпуска из аптек

По рецепту

Наименование и страна организации-производителя

«Лабораториос Ликонса С.А.», Испания, Авда Миралькампо, 7, Гвадалахара

Наименование и страна владельца регистрационного удостоверения

АО «Актавис Групп», Исландия

Наименование и страна организации – упаковщика

«Лабораториос Ликонса С.А.», Испания

Ренальная денервация при резистентной артериальной гипертензии



Сулимов В.А., Родионов А.В., Светанкова А.А., Денека И.Э.

Первый Московский медицинский университет им. И.М. Сеченова, г. Москва

Согласно современным представлениям под резистентной артериальной гипертензией (АГ) понимают клиническую ситуацию, в которой при одновременном назначении трех и более антигипертензивных лекарственных препаратов различных классов (один из которых – диуретик) не удастся достичь целевого артериального давления (АД) (<140/90 мм рт.ст.). При этом важно, чтобы все лекарственные препараты были назначены в оптимальных терапевтических дозах [1–3]. Обследование и ведение пациентов с резистентной АГ включает в себя не только исключение симптоматических АГ, но и ряд других этапов: исключение псевдорезистентной АГ, оптимизация лекарственной терапии и образа жизни и др. Только после этого формулируются показания к новому немедикаментозному методу лечения – ренальной денервации.

Возможности терапии резистентной артериальной гипертензии

На сегодняшний день в арсенале кардиолога насчитывается около 40 антигипертензивных препаратов, однако и при использовании рациональных комбинаций далеко не всегда удается достичь целевого АД.

Даже на фоне рациональной фармакотерапии целевого АД удается достичь не более чем у 35% больных. Точная распространенность резистентной АГ неизвестна. По данным крупных центров её частота может достигать 10–13% [4, 5], и этот показатель остается высоким даже после исключения псевдорезистентной АГ, связанной с гипертонией «белого халата», ошибками при изменении АД и т.д.

Многие годы единственным способом нормализовать АД у больных с истинной резистентной АГ было назначение полифармакотерапии с одновременным использованием 4–6 и более препаратов. Однако такая тактика лечения нередко приводила к развитию серьезных побочных эффектов.

Как известно, симпатическая нервная система (СНС) является одним из основных прессорных механизмов, а

ее активация – ключевым фактором развития эссенциальной АГ. Гиперактивация СНС и прогрессирующее повышение АД взаимно усиливают друг друга и участвуют в формировании порочного круга. Повышенная активность СНС больше всего затрагивает почки. При гиперактивации СНС в почке происходит вазоконстрикция, снижаются кровоток и фильтрация, усиливается секреция ренина, увеличивается реабсорбция натрия и воды. Аfferентная импульсация от почек поступает сначала в боковые рога спинного мозга, а затем в сосудистый центр в центральной нервной системе, способствуя повышению АД. Она усиливается при растяжении механорецепторов, ишемии почек, под воздействием гипоксии [6].

Поиск немедикаментозных методов лечения АГ, позволяющих контролировать эффекты СНС и регулировать ее чрезмерную активность, ведется довольно давно. Манипуляции на симпатических нервах как один из видов лечебной тактики рассматривались еще до появления современной антигипертензивной фармакотерапии. Радикальные хирургические методы грудной, брюшной и тазовой симпа-

тической денервации, а позднее – частичная симпатэктомия, относительно успешно применялись для снижения АД у пациентов с так называемой злокачественной АГ в первой половине XX века. Однако эти операции были сопряжены с высокой смертностью и риском осложнений, как непосредственно после вмешательства, так и отсроченных, включавших дисфункцию желудочно-кишечного тракта и тазовые расстройства [7–9]. Неудивительно, что с появлением эффективных антигипертензивных препаратов подобные хирургические вмешательства стали весьма непривлекательными как для врачей, так и для пациентов.

В начале XXI века интересы исследователей вновь обратились к идее воздействия на почечные симпатические нервы, но уже с применением малоинвазивных технологий.

Ренальная денервация

В основе современной методики, предложенной Н. Levin и М. Gelfand в 2003 г., лежит термическое повреждение аfferентных и эfferентных симпатических почечных нервов с помощью катетерной радиочастотной абляции (РЧА). Симпатические по-

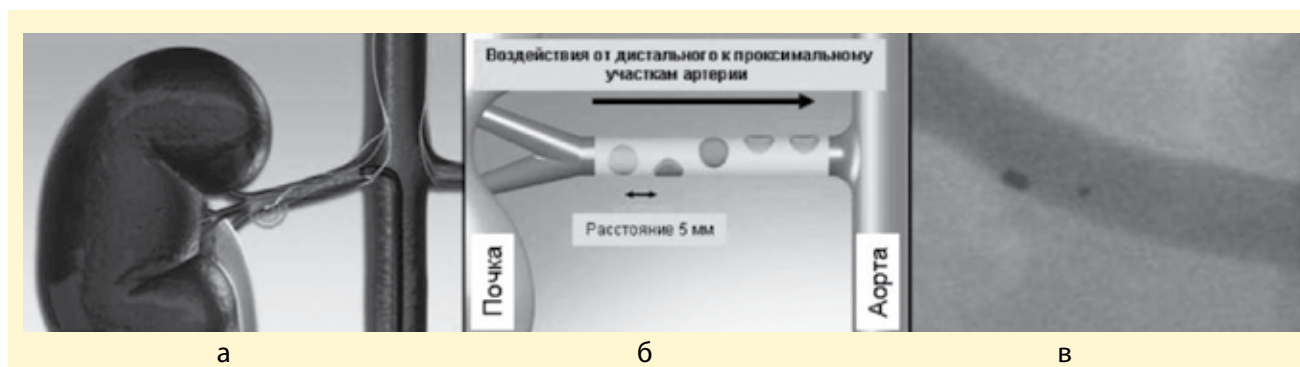


Рисунок 1. Ренальная денервация: а) схема установки катетера в почечную артерию; б) схема нанесения радиочастотного воздействия; в) катетер установлен в артерию (ангиограмма)

почечные нервы расположены в адвентиции почечных артерий на расстоянии 2-8 мм от эндотелия. Воздействие радиочастотной энергии приводит к нагреванию стенки почечной артерии до 60° на глубину, достаточную для повреждения симпатических нервных сплетений [6].

Первой системой для ренальной денервации, получившей практическое применение, стала Medtronic Symplicity Catheter System, которая состоит из генератора радиочастотных волн и одноразового катетера с управляемым кончиком. Генератор вырабатывает радиочастотные волны мощностью 5-8 Вт и постоянно контролирует температуру и импеданс на кончике катетера. Кончик катетера представляет собой платиново-иридиевый электрод, он рентгеноконтрастен и благодаря этому выполняет также функцию метки при катетеризации.

При эндоваскулярной почечной денервации после ангиографии почечной артерии в ее устье устанавливают направляющий катетер 6F, затем под ангиографическим контролем катетер для РЧА проводят до уровня бифуркации и подключают к генератору. После этого с помощью специального механизма, позволяющего ориентировать катетер в нужном направлении, его перемещают проксимально (от почки к аорте). При этом выполняют 4-6 точечных радиочастотных воздействий по 2 мин с шагом не менее 5 мм и углом вращения 45° по окружности сосуда (рис. 1). РЧА приводит к определенному повреждению эндотелия, однако по результатам контрольных ангиограмм клинически значимых последствий этого повреждения обычно не выявляют [10].

Исследования на животных показали, что селективная денервация почечных артерий не приводит к клинически

значимому повреждению почечных артерий в период до 6 мес после процедуры [11]. Кроме того, показано, что денервация снижает симпатическую эфферентную активность почечного нерва, что сопровождается уменьшением концентрации норадреналина в почках более чем на 85% по сравнению с исходным и приводит к падению активности ренина плазмы и повышению почечного кровотока [12].

В 2009 г. представлены первые годовичные результаты Symplicity HTN-1 – первого когортного нерандомизированного многоцентрового исследования эффективности и безопасности катетерной денервации почечных артерий у больных с медикаментозно-резистентной АГ [13]. В исследование включены 153 пациента из 19 центров Европы, Австралии и США. Критериями включения являлись: возраст ≥ 18 лет, офисное систолическое АД ≥ 160 мм рт. ст., скорость клубочковой фильтрации (СКФ) по формуле MDRD ≥ 45 мл/мин/1,73 м², терапия ≥ 3 антигипертензивными препаратами (в т.ч. один диуретик), отсутствие вторичных АГ, в т.ч. обусловленной стенозом почечных артерий. Критериями исключения были: сахарный диабет 1 типа, гемодинамически значимые пороки сердца, терапия клонидином, моксонидином, рилменидином и варфарином, наличие имплантированного кардиостимулятора (кардиовертера – дефибриллятора).

Первичными конечными точками были: величина снижения АД после процедуры и ее безопасность; оценка этих показателей проводилась до вмешательства и спустя 1, 3, 6, 9 и 12 мес после процедуры. Вторичной конечной точкой было влияние денервации на функцию почек.

Всем больным была проведена двусторонняя РЧА, в среднем выполнено

по 4 аппликации с каждой стороны. Медиана времени процедуры составила 38 мин. У 97% больных (149/153) операция прошла без осложнений. В одном случае развилась диссекция почечной артерии, успешно устраненная стентированием. В трех случаях отмечены локальные осложнения в области бедренного доступа (гематома, псевдоаневризма). Через 6 и 12 мес после РЧА почечного нерва АД снизилось на -25/-11 и -25/-15 мм рт.ст., соответственно. Для сравнения, у 5 пациентов, которым операция не выполнена из-за анатомических противопоказаний (удвоение почечных артерий), средняя динамика АД через 6 мес составила +14/+9 мм рт.ст. [13].

За 12-мес период наблюдения за больными после операции расчетная СКФ снизилась лишь на 2,7 мл/мин/1,73 м², что достоверно меньше, чем прогнозируемая динамика СКФ (-12 мл/мин/1,73 м²), которую можно было бы ожидать у больных без терапии [13].

Данные трехлетнего наблюдения за когортой Symplicity HTN-1 (2012) показали, что с течением времени после денервации снижение АД происходит даже у пациентов, которые исходно не реагировали на вмешательство. Из 45 пациентов, у которых непосредственно после вмешательства не наблюдалось снижение АД, у 58% снижение было выявлено через 3 мес, у 64% – через 1 год [14]. Трехлетние результаты исследования Symplicity HTN-1 представлены на рис. 2.

Интересные результаты получены во втором многоцентровом исследовании Symplicity HTN-2, которое, в отличие от первого, было рандомизированным. Критерии включения были аналогичны популяции исследования Symplicity HTN-1. 106 пациентов были рандоми-

АРТЕРИАЛЬНАЯ ГИПЕРТЕНЗИЯ: СОВРЕМЕННЫЙ ВЗГЛЯД

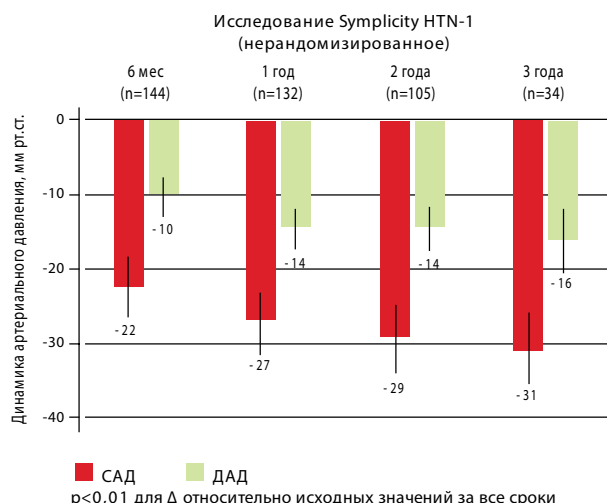


Рисунок 2. Исследование Symplicity HTN-1. Результаты трехлетнего наблюдения [по 14]

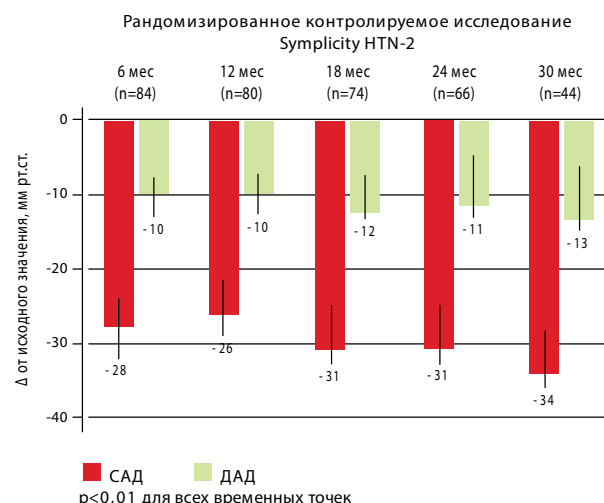


Рисунок 3. Исследование Symplicity HTN-2. Результаты 30-мес наблюдения [по 15]

зирования в 2 группы: в первой группе (52 пациента) планировали выполнение абляции почечного нерва, больные второй (контрольной) группы (54 пациента) получали только медикаментозную терапию. Всем больным исходно выполняли визуализацию почечных артерий (компьютерная томография, магнитная резонансная томография, дуплексное сканирование или ангиографию) для исключения гемодинамически значимых стенозов и аномалий строения. На протяжении всего исследования дозы антигипертензивных препаратов у пациентов в обеих группах не изменялись.

Первичной конечной точкой была динамика офисного систолического АД через 6 мес. Вторичными конечными точками были: непосредственная периоперационная безопасность, частота отсроченных осложнений (снижение расчетной СКФ $\geq 25\%$ или стеноз почечной артерии $>60\%$ спустя 6 мес) и составная кардиоваскулярная конечная точка (инфаркт миокарда, инсульт, внезапная сердечная смерть и др.).

Исследование завершили 49/52 (94%) пациентов из группы, в которой проводили ренальную денервацию, и 51/54 (94%) пациент из контрольной группы. В основной группе отмечено снижение АД 32/12 мм рт.ст. при исходном среднем АД 178/96 мм рт.ст. В группе контроля динамики АД по сравнению с исходным средним АД отмечено не было. Общее количество «респондеров» (достижение целевого АД или снижение АД >10 мм рт.ст.) в основной группе достигло 84% [15]. Результаты 2,5-летнего наблюдения за пациентами из исследования Symplicity

HTN-2 [15] представлены на рис. 3.

В ходе клинических исследований оказалось, что прерывание почечных афферентных импульсов дает положительный эффект не только в отношении снижения АД, но и в отношении течения других патофизиологических процессов, вызванных хронической симпатической гиперактивностью. Например, было отмечено уменьшение гипертрофии левого желудочка и снижение симпатически-обусловленной инсулинорезистентности после денервации, что, в свою очередь, приводит к снижению вероятности манифестации таких сердечно-сосудистых осложнений, как хроническая сердечная недостаточность и сахарный диабет [16-17].

В исследовании Brandt с соавт. показано, что через 6 мес после ренальной денервации толщина межжелудочковой перегородки уменьшилась с $14,1 \pm 1,9$ мм до $12,5 \pm 1,4$ мм ($p=0,007$), а индекс массы миокарда левого желудочка – со $112,4 \pm 33,9$ г/м² до $94,9 \pm 29,8$ г/м² ($p<0,001$) [16].

Влияние ренальной денервации на показатели углеводного обмена у пациентов с резистентной АГ подробно изучены в работе Mahfoud с соавт. [17]. Уже через 3 мес после денервации отмечено достоверное снижение гликемии натощак (118 ± 20 мг/дл по сравнению с 106 ± 12 мг/дл), уровня инсулина натощак ($20,7 \pm 11,8$ мЕД/л по сравнению с $11,1 \pm 4,8$ мЕД/л) С-пептида ($6,1 \pm 3,6$ мкг/л по сравнению с $3,1 \pm 1,1$ мкг/л) и индекса НОМА-IR ($6,1 \pm 4,3$ по сравнению с $2,9 \pm 1,3$) [17].

Весьма интересными представляются результаты исследования Е.А. По-

кушалова с соавт., где изучали частоту рецидивов фибрилляции предсердий у больных, которым одномоментно выполняли РЧА устья легочных вен и ренальную денервацию. Показано, что в группе больных, которым проводили комбинированное вмешательство, доля больных с рецидивами фибрилляции предсердий на протяжении 12 мес была достоверно меньше по сравнению с контрольной группой, в которой выполняли только РЧА устья легочных вен [9/13 (69%) по сравнению с 4/14 (29%)] [18].

Начинаются исследования ренальной денервации у больных с хронической сердечной недостаточностью (ХСН). На данный момент представлены 6-мес результаты когортного исследования REACH-Pilot, которые свидетельствуют об увеличении толерантности к физической нагрузке у больных с ХСН. Показатели теста с шестиминутной ходьбой в среднем возросли на $27,1 \pm 9,7$ м. Особый интерес представляет тот факт, что у этих пациентов с исходно невысоким АД (среднее АД – 112/65 мм рт.ст.) после процедуры не отмечено такого выраженного дополнительного снижения АД ($-7,1 \pm 6,9$ / $-0,6 \pm 4,0$), которое свойственно больным с резистентной АГ [19].

В работе Witkowski с соавт. показано, что ренальная денервация приводит не только к улучшению метаболических показателей и снижению инсулинорезистентности, но и к положительной динамике результатов полисомнографии у пациентов с синдромом обструктивного апноэ во сне (СОАС). У 7 из 8 пациентов с СОАС была отмечена положительная дина-

мика. Учитывая высокую распространенность инсулинорезистентности и СОАС у больных с резистентной АГ, эти данные представляются достаточно значимыми [20].

В настоящее время продолжается набор пациентов в проспективный мультицентровой глобальный регистр ренальной денервации Symplicity, в который планируют включить 5000 пациентов. В рамках протокола будет изучено влияние ренальной денервации не только на АД, но и на течение таких заболеваний как сахарный диабет, ХСН, хроническая болезнь почек, СОАС [21].

Симпатическая денервация почечных артерий пока является относительно новым методом, поэтому эксперты ESH/ESC рекомендуют прибегать к ней только при наличии строгих показаний. Показанием к процедуре является резистентная неконтролируемая эссенциальная АГ (систолическое АД при измерении у врача и самоконтроле – более 160 мм рт.ст. или 150 мм рт.ст. у больных сахарным диабетом), несмотря на проводимую трехкомпонентную терапию и удовлетворительную приверженность пациента к лечению.

Противопоказаниями к процедуре являются: диаметр почечных артерий менее 4 мм и длина менее 20 мм, манипуляции на почечных артериях (ангиопластика, стентирование) в анамнезе, стеноз почечных артерий более 50%, почечная недостаточность (СКФ менее 45 мл/мин/1,73 м²), сосудистые события (ИМ, эпизод нестабильной стенокардии, транзиторная ишемическая атака, инсульт) ранее 6 мес до процедуры, любая вторичная форма АГ [22].

Ренальная денервация не позволяет полностью отказаться от приема антигипертензивных препаратов, но позволяет на фоне их приема достичь целевого АД, иногда удается уменьшить количество дозы препаратов. Эффект процедуры нарастает с течением времени и становится максимальным через 6 мес после вмешательства. Согласно имеющимся данным эффект денервации сохраняется, по меньшей мере, на протяжении 3 лет [13-15, 22].

В России ренальная денервация выполняется с середины 2012 г., и на сегодняшний день уже накоплен определенный опыт её применения.

В качестве иллюстрации приведем собственное клиническое наблюдение.

Пациент Л., 40 лет, поступил в те-

рапевтическое отделение 14.01.2013 г. с жалобами на повышение АД до 200 и 100 мм рт.ст., головную боль, общую слабость.

Из анамнеза заболевания известно, что с 16-17 лет отмечается повышение АД до 160-170/100 мм рт.ст. Неоднократно обследован с целью исключения вторичной АГ: определяли уровень ренина и альдостерона, в т.ч. в условиях маршевой пробы, выполняли мультиспиральную компьютерную томографию надпочечников и почечных артерий, ультразвуковое дуплексное сканирование почечных артерий. В ходе обследования данных, говорящих о симптоматической АГ, получено не было. В дальнейшем принимал различные комбинации 3-4 гипотензивных препаратов с недостаточным эффектом. На момент обращения в клинику получал индапамид-ретард 1,5 мг/сут, дилтиазем 360 мг/сут, кандесартан 32 мг/сут, урапидил 50 мг/сут, на фоне чего АД составляло 150-160/100 мм рт.ст. С 2008 г. страдает сахарным диабетом, принимал гликлазид 60 мг/сут, акарбозу 300 мг/сут, компенсирован. Индекс курения – 20 пачко-лет, в течение последних 5 лет не курит.

При осмотре: ожирение (индекс массы тела 35 кг/м²), над легкими выслушивалось дыхание везикулярное, хрипов нет. Тоны сердца ритмичные, шумов нет, ЧСС – 72 уд/мин, АД – 160/110 мм рт.ст.

Таким образом, у пациента имелись формальные критерии резистентной АГ. Несмотря на прием 4-х антигипертензивных препаратов в высоких дозах, АД оставалось выше целевых значений.

В анализах крови отмечалось повышение уровня глюкозы до 6,2 ммоль/л, гликозилированный гемоглобин 4,1%, уровень креатинина составил 1,08 мг/дл, СКФ по MDRD – 80 мл/мин. В общем анализе мочи патологических изменений не выявлено.

По данным эхокардиографии: наличие гипертрофии левого желудочка: межжелудочковая перегородка 1,3 см, задняя стенка 1,4 см. Фракция выброса 70%.

Суточное мониторирование артериального давления (на фоне терапии): среднее АД днем 170/98 мм рт.ст., ночью 151/77 мм рт.ст. Максимальное АД систолическое – 211 мм рт.ст., диастолическое – 119 мм рт.ст.

Мультиспиральная компьютерная

томография: почки обычной формы, размеров и положения. Кортикомедулярная дифференцировка четко выражена. Почечные артерии имеют типичное отхождение (D=S-6мм); от правой почечной артерии к верхнему полюсу почки отходит дополнительная гипопластичная ветвь; признаков окклюзии не выявлено. Надпочечники расположены типично, не увеличены. Магистральные сосуды обычного калибра.

Учитывая неэффективность комбинированной антигипертензивной терапии (индапамид-ретард 1,5 мг, дилтиазем 180 мг 2 р/д, кандесартан 16 мг 2 р/д, урапидил 25 мг 2 р/д), больному проведена симпатическая почечная денервация.

Пациент выписан из клиники на третьи сутки после вмешательства в удовлетворительном состоянии.

К моменту написания статьи пациент наблюдается на протяжении 5 мес после процедуры. Уже через 1 мес на фоне продолжения прежней терапии АД стабилизировалось на уровне 120-130/80-90 мм рт.ст., при этом отменен прием урапидила, доза кандесартана снижена до 16 мг/сут, отмечено улучшение контроля гликемии.

Закключение

Ведение пациентов с резистентной АГ является одной из наиболее актуальных проблем современной кардиологии. К сожалению, в ближайшее время мы не ожидаем появления новых групп фармакотерапевтических препаратов, способных кардинальным образом изменить тактику ведения этих пациентов. В связи с этим создание и совершенствование немедикаментозных технологий представляет максимальный интерес. Ренальная денервация – это одна из новых опций в комплексном лечении больных с резистентной АГ. Результаты клинических исследований, а также собственный опыт позволяют надеяться, что этот метод может занять достойное место в арсенале кардиологов и позволит улучшить результаты лечения в наиболее сложной группе пациентов с резистентной АГ.

Конфликт интересов. Все авторы заявляют об отсутствии потенциального конфликта интересов, требующего раскрытия в данной статье.

Список литературы находится в редакции

Органопротективные свойства Нитресана у больных артериальной гипертензией



Беркинбаев С.Ф.¹, Джунусбекова Г.А.¹, Тундыбаева М.К.¹,
Сармасаева А.М.¹, Исабекова А.Х.¹, Абдраимова Р.К.²
НИИ Кардиологии и внутренних болезней МЗ РК¹, Медицинский центр «Асмед»²,
г. Алматы, Казахстан

В силу большой распространенности и огромной значимости в прогностическом плане сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ) привлекают большое внимание врачей многих специальностей. К числу часто встречающихся ССЗ относится артериальная гипертония (АГ). Согласно рекомендациям ЕОК по АГ, в последнее десятилетие было проведено 21 исследование, в результате чего выявлено, чтообщая распространенность артериальной гипертензии около 30–45% от общей численности населения в Европе, с резким увеличением с возрастом [1]. По данным Министерства здравоохранения Республики Казахстан, в 2012 г. АГ в структуре сердечно-сосудистых заболеваний в РК занимает 47%, это значит почти половина пациентов с коронарной патологией имеет АГ. За прошедший год заболеваемость БСК в РК составляет 2588,8 на 100 тыс. населения, из них 1229,7 – АГ. По статистическим данным за 2012 г. количество человек перенесших ОНМК составило 26 091, основной причиной которого является АГ. Цель лечения пациентов с АГ – достижение целевых уровней АД менее 140/90 мм рт. ст. и 140/85 мм рт. ст. у больных с сахарным диабетом [2].

Среди используемых для лечения АГ антигипертензивных препаратов на сегодняшний день одними из наиболее эффективных и безопасных являются антагонисты кальция [3, 4, 5]. Группа этих препаратов применяется для лечения АГ как в виде монотерапии, так и в комбинации с другими классами антигипертензивных препаратов [6].

Преимуществом действия антагонистов кальция является отсутствие негативных метаболических эффектов. Это позволяет применять их без ограничения при различных нарушениях метаболизма (дислипидемиях, сахарном диабете, подагре, нарушениях электролитного гомеостаза и др.) [7, 8]. Кроме того, за последние годы в многоцентровых исследованиях эффективности лечения

АГ было доказано позитивное влияние на развитие жестких конечных точек – сердечно-сосудистую заболеваемость и смертность – антагонистов кальция, в частности дигидропиридиновых препаратов (STONE, Syst-Eur, Syst-China, INSIGHT, STOP-2, VALUE), дилтиазема (NORDIL) и верапамила (INVEST). Особенно это характерно для пациентов пожилого возраста. Имеются сведения о замедлении на фоне терапии антагонистами кальция прогрессирования когнитивных расстройств, связанных с возрастом. Так, в ряде исследований было показано замедление прогрессирования атеросклеротических поражений коронарных, сонных, периферических артерий под влиянием антагонистов кальция, в том числе у больных с АГ (ELSA) [9].

В клинических исследованиях с терапевтическим вмешательством у лиц пожилого возраста с АГ изучалась способность антигипертензивного действия АК, профилактика сосудистой деменции и влияние на когнитивные функции. Целью исследования Syst-Eur явилось изучение влияния антигипертензивной терапии нитрендипином в монотерапии и в комбинации с иАПФ и диуретиками при ИСАГ на предупреждение и лечение деменции. Средний период наблюдения составил от 2,0 до 3,9 лет. Длительная антигипертензивная терапия пациентов основной группы в сравнении с терапией пациентов контрольной группы сократила риск возникновения у них деменции на 55% (с 7.4 до 3.3 случаев на 1000 пациентов, 43 против 21 случая, $P < .001$). После коррек-

тировки по параметрам пола, возраста, образования и исходного АД, относительный коэффициент опасности, связанный с использованием нитрендипина, составил 0.38 (95% от доверительного интервала, 0.23-0.64; $P < .001$). Это позволило заключить, что лечение 1000 пациентов в течение 5 лет может предотвратить 20 случаев деменции (95% от доверительного интервала 7-33). Следовательно, длительное наблюдение за пациентами, участвующими в исследовании Syst-Eur, подтверждает, что антигипертензивная терапия блокаторм кальциевых каналов дигидропиридинового ряда нитрендипином защищает пациентов пожилого возраста, страдающих ИСАГ, от возникновения деменции [10]. В процессе старения мозг теряет свою способность регулировать внутриклеточный кальций, что вызывает целый ряд клеточных нарушений и, в конце концов, приводит к апоптозу клеток. Изменения в кальциевом гомеостазе являются причиной старения головного мозга и развития болезни Альцгеймера. У пациентов с дегенеративной деменцией β -амилоид может стать причиной повышения концентрации интраневрального свободного кальция и, вследствие этого, может сенсibilизировать мозг к действию нейротоксинов, таких как провоспалительные вещества или прооксиданты. Предположение о возможности влияния нитрендипина на ЦНС также подтверждается тем, что он проходит гематоэнцефалический барьер и снижает распад нейромедиаторных моноаминов, нейротрансмиттеров, дефицит которых особенно выражен при дегенеративной деменции. Нитрендипин хорошо накапливается в отделах головного мозга, наиболее подверженных изменениям при болезни Альцгеймера: кора, таламус и гиппокамп.

Целью настоящего исследования явилась оценка клинической эффективности и безопасности **Нитресана** (Нитрендипин) компании «PRO.MED. CS Praha a.s.», Че-

хия, в лечении больных АГ высокого/очень высокого риска.

Материал и методы

В исследование было включено 30 больных (14 мужчин, 16 женщины) с АГ II-III степени, высокого риска. Критериями отношения к высокому риску сердечно-сосудистых осложнений было определено поражение органов-мишеней в виде наличия ГЛЖ по данным ЭхоКГ (индекс массы миокарда ЛЖ у мужчин более 115 г/м^2 , у женщин более 95 г/м^2), уровень сывороточного креатинина у мужчин в пределах 115-133 и у женщин 107-124 мкмоль/л; СКФ менее 60 мл/мин.

Критериями включения в исследование явились: больные старше 60 лет с верифицированным диагнозом АГ II-III степени и неконтролируемым АД на фоне основной антигипертензивной терапии, за исключением антагонистов кальция или отсутствие постоянной антигипертензивной терапии.

Критериями исключения из исследования явились: возраст испытуемых моложе 60 лет, отказ испытуемых, различные заболевания (вторичная артериальная гипертензия, ОИМ, пороки сердца (приобретенные или врожденные), кардиомиопатии и ХСН, беременность, период лактации, препятствующие проведению клинического испытания, или несоответствие хотя бы одного из критериев включения в исследование.

Средний возраст пациентов составил $65,0 \pm 1,76$ года (от 60 до 74 лет) с длительностью заболевания $9,6 \pm 1,12$ лет. За 2 недели до исследования все антигипертензивные препараты были отменены. Данные САД $168,2 \pm 1,54$ мм рт.ст., ДАД $98,2 \pm 1,13$ мм рт.ст.

Протокол исследования клинической эффективности и безопасности **Нитресана** в лечении больных АГ высокого/очень высокого риска включал:

- исследование антигипертензивной эффективности по данным суточного монито-

рирования АД с использованием портативного аппарата «BPLab» (Россия);

- исследование кардиопротективной эффективности по данным эхокардиографического исследования на аппарате «Vivid 3» фирмы General Electric (США);
- исследование когнитивной функции путем применения шкалы MMSE;
- исследование церебропротективной эффективности по данным дуплексного сканирования артерий брахиоцефального ствола и транскраниальных сосудов головного мозга на аппарате «Vivid 3» с использованием датчиков 2,5 и 7, 5 МГц. Оценивали пульсаторный (Pi) и резистивный (Ri) индекс на уровне внутренней сонной (BCA) и позвоночной артерий (ПА).
- исследование нефропротективной функции по данным СКФ и уровня креатинина в сыворотке крови.

После включения в исследование пациентам назначался **Нитресан** (Нитрендипин) в суточной дозе 10-40 мг в течение 12 недель. При подборе оптимальной дозировки ориентировались на самочувствие пациента и уровень клинического, суточного АД. У больных АГ с III степени при необходимости для усиления антигипертензивного эффекта подключали **Индап** «PRO.MED. CS Praha a.s.», Чехия в дозе 2,5 мг/сут. Подбор оптимальной терапевтической дозы основывался на самочувствии пациента и динамике клинического АД. При отсутствии достижения целевого уровня АД пациенту назначались один либо два дополнительных антигипертензивных препарата.

Изучаемые показатели оценивались исходно и через три месяца терапии.

Статистическая обработка полученных результатов производилась с использованием программы «SPSS 12.0 for Windows». После проверки выборок на нормальность

АРТЕРИАЛЬНАЯ ГИПЕРТЕНЗИЯ: СОВРЕМЕННЫЙ ВЗГЛЯД

распределения, использовали параметрические (парный критерий Стьюдента) и непараметрические (критерий Уилкоксона) методы. Данные описательной статистики представлены в виде $M \pm m$. Достоверными считали различия при $p < 0,05$.

Результаты и их обсуждение

Все 30 пациентов с АГ высокого/очень высокого риска ССО, включенные в исследование и получавшие в составе комбинированной терапии Нитресан, завершили лечение, что свидетельствует о высокой (100%) комплаентности к лечению. По результатам опроса больных на фоне лечения причин для полного прекращения приема исследуемого препарата не было.

В течение периода наблюдения достижение целевых цифр АД (САД ≤ 140 мм рт.ст., ДАД ≤ 90 мм рт.ст.) регистрировалось у 98,2 % пациентов. Антигипертензивную эффективность лечения оценивали по уровню офисного АД и показателям СМАД. Через 12 недель лечения отмечено значимое снижение, как офисных, так и среднесуточных абсолютных показателей САД и ДАД, показателей нагрузки давлением (индекса времени гипертензии), причем динамика была достоверной как для ИВ САД, так и для ИВ ДАД.

Кроме того, комбинированная антигипертензивная терапия с включением **Нитресана** обеспечивает достоверное снижение вариабельности среднесуточного САД по данным СМАД. Одновременно произошло выраженное снижение показателей величины утреннего повышения АД у пациентов, принимавших комбинацию, включающую **Нитресан**, а также скорость утреннего подъема САД претерпела достоверно положительную динамику.

Особо следует отметить значимое снижение гипотонической нагрузки САД в конце периода наблюдения как в дневное время, так и в ночное у пациентов, в ба-

Таблица 1. Динамика показателей офисного и суточного мониторингирования АД у больных АГ на фоне антигипертензивной терапии

Показатель	Больные АГ (n=30)		
	до лечения	после лечения	p
САД оф., мм рт.ст.	168,2 \pm 1,54	140,5 \pm 1,34	0,0001
ДАД оф., мм рт.ст.	98,2 \pm 1,13	89,4 \pm 1,43	0,0001
САД сут, мм рт.ст.	150,4 \pm 2,75	137,5 \pm 2,76	0,005
ДАД сут, мм рт.ст.	86,9 \pm 2,34	84,6 \pm 2,33	0,008
ЧСС сут, уд/мин	70,65 \pm 2,18	74,7 \pm 2,08	0,859
ИВ САД сут, %	74,8 \pm 7,42	55,7 \pm 5,91	0,002
ИВ ДАД сут, %	55,4 \pm 6,67	44,1 \pm 6,36	0,038
ВАР САД сут	14,5 \pm 0,78	12,14 \pm 0,75	0,048
ВАР ДАД сут	11,4 \pm 0,55	10,12 \pm 0,52	0,151
СНС САД, %	6,42 \pm 1,75	7,26 \pm 1,88	0,535
СНС ДАД, %	9,12 \pm 2,2	11,57 \pm 1,68	0,257
Dipper	9 (30%)	23 (76,66)	$\chi^2=11,8$, P=0,0006
Non-dipper	24 (80 %)	15 (50 %)	$\chi^2=5$, P=0,02
Night-peaker	5 (16,66%)	1 (3,33%)	$\chi^2=1,92$, P=0,16
Over-dipper	2 (6,66%)	1 (3,33 %)	$\chi^2=1,05$, P=0,3
ВУП САД	45,6 \pm 4,12	35,2 \pm 3,24	0,027
ВУП ДАД	35,4 \pm 1,76	27,7 \pm 1,74	0,099
СкУП САД	28,4 \pm 2,68	24,6 \pm 2,15	0,034
СкУП ДАД	22,5 \pm 2,84	18,4 \pm 2,23	0,026
ИВ САДд %	7,26 \pm 0,84	5,24 \pm 0,48	0,03
ИВ ДАДд %	6,42 \pm 0,58	5,44 \pm 0,72	0,064
ИВ САДн %	6,84 \pm 0,82	3,87 \pm 0,84	0,026
ИВ ДАДн %	7,12 \pm 0,69	4,85 \pm 0,57	0,013

зовое лечение которых включен **Нитресан**.

Достоверных изменений степени ночного снижения АД не произошло, однако при анализе индивидуальной динамики двухфазного ритма АД выяснилось, что комбинированная антигипертензивная терапия нормализует суточный ритм АД. В результате лечения количество больных с нормальным суточным типом АД «dipper» увеличилось за счет пациентов с недостаточным снижением АД в ночное время («night-peaker» и «non-dipper»).

При анализе влияния изучаемой антигипертензивной терапии

на эхокардиографические показатели структурно-функционального состояния сердца в конце 12-й недели лечения установлено достоверное снижение толщины стенок ЛЖ, что сопровождалось положительной динамикой ТМЖП и относительной толщины стенок миокарда – регресс ГЛЖ на 8% по данным ЭХОКГ (ИММЛЖ).

При этом отсутствует значимая динамика полостных размеров и показателей сократительной функции ЛЖ.

В целом терапия оказывает положительное действие на доплеровский спектр трансмитрального диастолического кровотока, о чем

Таблица 2. Показатели структурно-функционального состояния сердца у больных АГ на фоне антигипертензивной терапии

Показатель	Больные АГ (n=30)	
	до лечения	после лечения
ТМЖПд (см)	1,29±0,042	1,17±0,036
ТЗСЛЖд (см)	1,26±0,065	1,08±0,055
КДР (см)	5,14±0,54	4,92±0,47
КСР (см)	30,26±0,82	28,8±0,72
ФВ, %	67,4±1,38	68,2±1,57
ИММЛЖ (г/м ²)	125±3,62	115,4±2,72
2 Н/Д, у. е.	0,42±0,016	0,38±0,012
Е (см/с)	74,8±3,2	82,7±2,64
А (см/с)	72,5±2,45	64,2±2,72
Е/А	1,1±0,038	1,22±0,042

Таблица 3. Динамика функциональных показателей почек на фоне лечения больных АГ

Показатель	Больные АГ (n=30)	
	исходно	после лечения
Креатинин (мкмоль/л)	107,4±5,17	93,43±2,08*
СКФ (мл/мин)	69,2±0,93	78,9±1,13*

Примечание: * - различия значимы (p<0,05) в сравнении с исходными параметрами.

Таблица 4. Динамика основных биохимических показателей у больных АГ на фоне лечения

Показатель	Больные АГ (n=30)	
	исходно	после лечения
Натрий крови (ммоль/л)	141,8±0,7	141,3±0,9
Глюкоза крови (ммоль/л)	5,31±0,17	4,9±0,15 [#]
Общий ХС (ммоль/л)	5,39±0,15	5,0±0,16 [#]
ТГ (ммоль/л)	1,65±0,09	1,61±0,09

Примечание: [#] - значимое различие (p<0,05) в группе между исходными показателями и показателями через 3 мес.

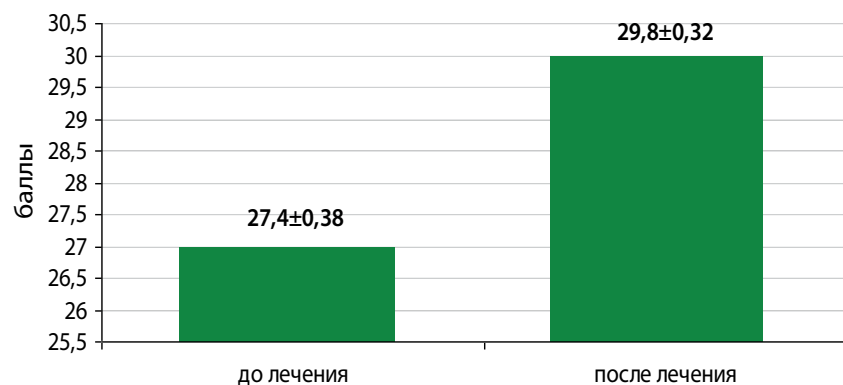


Рисунок 1. Динамика когнитивной функции по шкале MMSE

свидетельствует достоверное повышение величины отношения пиковых скоростей раннего и позднего наполнения (Е/А). При этом на фоне лечения отмечается снижение вклада систолы предсердий в диастолическое наполнение.

При оценке нефропротективных свойств отмечено улучшение показателей клубочковой фильтрации на 14% на фоне терапии (табл.3).

Динамика биохимических показателей отражает метаболическую нейтральность назначенных лекарственных препаратов (табл. 4).

Следовательно, анализ клинической эффективности и безопасности лечения больных АГ комбинацией, включающей **Нитресан** в суточной дозе 10-40 мг, показал лучшие кардио- и нефропротективные свойства.

Динамика когнитивной функции головного мозга по шкале MMSE на фоне проводимой медикаментозной терапии в конце 12-недельного лечения, показывает улучшение показателя когнитивной функции на 8%: 27,4±0,38 и 29,8±0,32, p=0,01 (рис. 1). Это свидетельствует о выраженной нейропротекторной активности назначенной терапии, что подтверждается данными других исследований [10].

Динамика показателей церебрального кровотока на фоне антигипертензивной терапии представлены в таблице 5.

Проводимая медикаментозная коррекция сопровождалась существенными изменениями церебральной гемодинамики. У больных на фоне терапии скоростные показатели МК в экстракраниальных сосудах не изменились. При этом отмечена тенденция к увеличению RI и достоверное снижение RI правой ВСА, что свидетельствует об уменьшении сосудистого сопротивления в экстракраниальных артериях. В интракраниальных сосудах нами зарегистрирована нормализация исходно сниженных показателей систолической скорости кровотока. Помимо этого про-

АРТЕРИАЛЬНАЯ ГИПЕРТЕНЗИЯ: СОВРЕМЕННЫЙ ВЗГЛЯД

Таблица 5. Показатели церебрального кровотока у больных АГ на фоне антигипертензивной терапии

Показатель		Больные АГ (n=30)		
		до лечения	после лечения	p
ТКИМ, мм		9,12±2,2	11,2±1,83	0,469
BCA	Vps, см/с	56,7±2,12	61,8±1,74	0,075
		57,4±2,24	62,5±1,86	0,092
	Ved, см/с	16,2±1,15	18,1±0,98	0,248
		16,8±1,22	18,5±1,3	0,345
	RI	0,74±0,022	0,71±0,03	0,416
		0,74±0,018	0,68±0,024	0,046
	PI	1,36±0,05	1,42±0,07	0,48
		1,4±0,06	1,48±0,08	0,545
CMA	Vps, см/с	68,6 ±1,55	74,8±2,2	0,023
		70,5±1,42	75,2±2,36	0,084
	Ved, см/с	38,8±1,52	41,6±1,68	0,221
		39,4±1,42	42,8±1,36	0,093
	RI	0,58±0,012	0,55±0,01	0,066
		0,59±0,014	0,55±0,011	0,033
	PI	0,72±0,012	0,75±0,015	0,121
		0,7±0,013	0,73±0,011	0,090

изошло достоверное уменьшение периферического сопротивления интракраниальных сосудов, что проявилось снижением RI левой CMA.

При опросе больных АГ об изменении самочувствия на фоне лечения комбинацией, включающей **Нитресан**, большинство пациентов высказали мнение об улучшении состояния (80 %), остальные больные оценили свое состояние как «без изменений» (20 %). Больные хорошо переносили прием препаратов в течение всего периода наблюдения. В нашем исследовании побочные эффекты не отмечались и не потребовалось отмены препаратов. В целом было отмечено: покраснение лица и чувство прилива было у 1-го больного (3,33 %), головная боль у 2-х (6,66%), пастозность лодыжек у 1-го (3,33%). Эти проявления были не столь выражены и не потребовали отмены препаратов.

Таким образом, комбинированная антигипертензивная терапия, в состав которой входит **Нитресан**, приводит к достижению целевых цифр АД, обладает кардиопротективным, нефропротективным и нейропротективным свойствами, которые сочетаются с отличной переносимостью и безопасностью.

Выводы

1. Включение в терапию больных АГ антагониста кальция **Нитресан** (нитрендипин) компании «PRO.MED. CS Praha a.s.», Чехия, в суточной дозе 10-40 мг приводит к выраженному антигипертензивному эффекту с достижением целевых уровней АД.

2. Проведенное исследование показало, что применение препарата **Нитресан** (нитрендипин) у больных АГ наряду с выраженным антигипертензивным эффектом сочетается с отличной переносимостью и безопасностью.

3. Положительная динамика эхокардиографических показателей на фоне терапии **Нитресаном** (нитрендипин) у пациентов с АГ демонстрирует его кардиопротективный эффект.

4. Улучшение функциональных показателей почек на 13% на фоне лечения больных АГ **Нитресаном** (нитрендипин) наглядно представляет их нефропротективное действие, а улучшение церебральной гемодинамики и показателей когнитивной функции на 8% демонстрирует его нейропротективный эффект.

5. Совокупность положительной динамики симптомов АГ при включении в терапию **Нитресана** позволяет рекомендовать его как препарат выбора у пациентов с АГ и нарушением когнитивной функции.

Список литературы находится в редакции

Нитресан

нитрендипин



АНТИГИПЕРТЕНЗИВНЫЙ ПРЕПАРАТ ДЛЯ:

- Лечения и профилактики артериальной гипертензии
- Снижения периферического сопротивления сосудов

Нитресан содержит антагонист кальция - нитрендипин 10 мг, 20 мг.
Показания к применению: Лечение эссенциальной (первичной) гипертензии.

Способ применения и дозы: Внутрь, утром, после еды, не разжевывая и запивая достаточным количеством воды, извлечен из блистера непосредственно перед употреблением. Запрещается запивать грейфрутовым соком. Прием: по 10-20 мг - 2 раза в сутки или 20 мг - однократно утром, максимальная суточная доза 40 мг в 2 приема. Средняя терапевтическая разовая доза - 10 мг, средняя терапевтическая суточная доза - 20 мг. У пожилых пациентов и пациентов с дисфункцией печени метаболизм замедлен, гипотензивный эффект может быть усилен и/или пролонгирован, рекомендуется начинать лечение с низких доз (10 мг/сут) при тщательном наблюдении за состоянием больного. У пациентов с почечной недостаточностью не требуется специальной коррекции дозы.

Противопоказания:

- повышенная чувствительность к активному веществу
- тяжелая степень стеноза аортального клапана
- острый инфаркт миокарда
- беременность и период лактации
- детский и подростковый возраст до 18 лет

Побочные действия:

Проходящая головная боль в начале лечения, цефалгия, периферические отеки, у пациентов с сердечными стенозами может увеличиться частота, продолжительность и тяжесть приступов, сердцебиение, метеоризм, диспепсия, парестезия, головокружение.

Лекарственные взаимодействия: Лекарственные препараты, которые могут привести к увеличению плазменных концентраций нитрендипина: макролидные антибиотики, ингибиторы протонной помпы, противогрибковые препараты группы азолов, антидепрессанты, нефазодон и флуоксетин. Нитресан при одновременном применении повышает концентрацию в плазме крови хинидина, теofilина и дилтиазема, препараты Ca^{2+} . Грейфрутовый сок оказывает ингибирующий эффект на метаболизм нитресана, что приводит к повышению плазменного уровня Нитресана и усилению антигипертензивного эффекта.

Особенности действия лекарственного средства на способность управления транспортными средствами и потенциально опасными механизмами: необходимо соблюдать осторожность при вождении автотранспорта.

Отпускается по рецепту врача.

Перед применением и назначением ознакомиться с инструкцией по медицинскому применению.

Производитель:
PRO.MED.CS Praha a.s., Чешская Республика
Email: marketing@promedcs
www.promedcs.cz

За дополнительной информацией обратиться по адресу:
ООО «PRO.MED.CS» г. Алматы, пр. Достык 122, оф. 9, тел. 8(727)260-89-36, факс 8(727)260-89-36

PK-IC - 5 № 019027 от 21.06.2012 г.
Разрешение на рекламу № 4052 от 18.04.2013 г.

Опыт применения комбинированного препарата Кандесар Н у пациентов с артериальной гипертензией в амбулаторной практике кардиолога



Фейст Л.Ж.

Лечебно-диагностический центр «Гиппократ», г. Костанай

Значительная доля населения Казахстана страдает АГ и у большинства пациентов хотя бы раз в жизни развиваются осложнения, связанные с повышенным уровнем артериального давления или его нестабильностью. Основной причиной, ведущей к таковым осложнениям, является отсутствие гипотензивной терапии, ее неадекватность или низкая приверженность пациентов к назначаемой терапии. Важным вопросом эффективности лечения является то, чем мы собственно лечим наших больных и аспект соблюдения больными назначенной терапии. На обеспечение успеха терапии, на мой взгляд, влияют два основных фактора: настойчивая работа по разъяснению больным необходимости лечения, что значительно улучшает их приверженность к терапии, и, соответственно, использование препаратов, продемонстрировавших наибольшую кардио- и цереброваскулярную эффективность.

Рациональный подбор комбинации антигипертензивных препаратов (АП) позволяет отчасти решить данную задачу. Применение фиксированных комбинированных гипотензивных препаратов повышает эффективность терапии и значительно снижает сложность схемы лечения. Этот факт чрезвычайно важно учитывать на этапе подбора терапии. По данным литературы, 15-20% больным АГ требуется назначение двух и более АП. Наиболее предпочтительным является сочетание ингибитора ангиотензин-превращающего фермента (иАПФ) или блокатора рецепторов ангиотензина II (БРА) с тиазидным диуретиком (ТД). БРА – в настоящий момент, наиболее динамично развивающийся класс АП. С накоплением доказательной базы БРА стали одним из основных классов лекарственных средств в кардиологии. Хотя все БРА имеют общий механизм действия,

фармакологические особенности могут привести к различиям в их способности блокировать рецепторы, что может привести к различиям в клинической эффективности. Тиазидные диуретики в большинстве рекомендаций рассматриваются в качестве обязательного компонента лечения АГ. БРА в сочетании с диуретиком потенцируют антигипертензивное действие друг друга и снижают риск побочных эффектов. Применение фиксированных комбинаций антигипертензивных препаратов в одной таблетке повышает приверженность больных к лечению. Антигипертензивная терапия комбинацией БРА с диуретиком обеспечивает равномерный и длительный антигипертензивный эффект, что позволяет достигать целевого уровня АД у 80-90% пациентов. Среди представителей БРА заслуживает внимания кандесартан. По способности вытеснять АП из

связи с АТ1-рецепторами человека кандесартан превосходит другие БРА. Высоким сродством к рецепторам, прочностью связывания кандесартана с АТ1-рецепторами, его медленной диссоциацией из связи с ними и повторным связыванием объясняется, почему кандесартан оказывает более выраженное и более длительное антигипертензивное действие, чем другие БРА. Одно из главных преимуществ препаратов со «сверхдлинной» продолжительностью действия проявляется в реальной и, к сожалению, нередкой ситуации пропуска приема очередной дозы препарата (или при запаздывании с приемом очередной дозы на несколько часов). В таком случае даже препараты, которые действуют 24 ч, не могут обеспечить поддержание АД на достигнутом уровне в отличие от препаратов, которые действуют около 30 ч и более, что наглядно демонстрируют результаты исследо-

вания CARLOS (Candesartan/HCTZ versus Losartan/HCTZ). Высокая антигипертензивная эффективность и отличная переносимость комбинации кандесартан/ТХТ показаны и в исследовании CAFISH.

Фиксированной комбинацией кандесартана цилексетила 8 и 16 мг и гидрохлортиазида 12,5 мг является Кандесар Н – комбинированный антигипертензивный препарат (RANBAXY LABORATORIES). Активные компоненты препарата – кандесартана цилексетил и гидрохлортиазид – усиливают и дополняют действие друг друга, при сочетанном применении этих лекарственных веществ антигипертензивное действие более выражено, чем при монотерапии.

Цель исследования

Клинико-функциональная оценка эффективности и безопасности антигипертензивной терапии Кандесаром Н у пациентов с артериальной гипертензией.

Материал и методы

Под наблюдением находились 30 амбулаторных больных с АГ 2 степени высокого риска, 13 мужчин и 17 женщин в возрасте от 40 до 65 лет. Регулярную антигипертензивную терапию на момент исследования не получали 11 пациентов, у 3-х из них АГ была впервые диагностирована. До включения в исследование 7 пациентов получали комбинированную терапию иАПФ (эналаприл, фозиноприл) или БРА (лозартан) в сочетании с тиазидным диуретиком, при этом целевых значений АД не достигали. 11 пациентов получали нерегулярную гипотензивную терапию препаратами различных групп. Исходные клинические показатели артериального давления (АД) у обследуемых больных составили для систолического АД (САД) 174,21 мм рт. ст. и диастолического АД (ДАД) 106,53 мм рт. ст. На старте лечения всем больным был назначен Кандесар Н 8 мг однократно утром. При отсутствии снижения САД на 10% и ДАД на 5% от исходного уровня через 4 недели лечения дозу кандесартана увеличивали до 16 мг в сутки. Через 2 месяца при

отсутствии целевых величин АД добавляли антагонист кальция. В ходе исследования оценивали общее самочувствие, наличие побочных явлений. Критериями эффективности проводимой антигипертензивной терапии считали достижение целевого уровня. Исходно, через 1 и 3 месяца проводили обследование, включающее суточное мониторирование АД (СМАД), ЭхоКГ, лабораторные исследования.

Результаты и обсуждение

Отмечена хорошая переносимость препаратов у подавляющего числа пациентов. Через 4 недели от начала терапии увеличение дозы кандесартана до 16 мг в сутки потребовалось 24 больным. К концу 8 недели 80% пациентов (24) достигли целевого уровня. Остальным 6 пациентам к терапии был добавлен амлодипин в суточной дозе 5 мг однократно. Через 3 месяца подавляющее большинство пациентов достигли целевых уровней. Через 2 месяца из исследования были исключены 3 человека: у 1 пациента возникли диспепсические явления; 2 – не соблюдали протокол исследования. Измерение клинического АД осуществлялось ручным сфигмоманометром по методу Н.С. Короткова в положении сидя трехкратно после 10-минутного отдыха

с определением среднего значения. Суточное мониторирование АД (СМАД) проводили с помощью прибора Card (X) plore (Meditech, Венгрия). При исследовании анализировали: среднесуточные САД и ДАД в мм рт. ст. ($САД_{ср.сут}$, $ДАД_{ср.сут}$), среднедневные и средненочные САД и ДАД в мм рт. ст., временной гипертонический индекс (ВГИ) для САД и ДАД среднедневной и средненочной, вариабельность дневного и ночного САД, ДАД. Исходно при анализе результатов СМАД выявлено повышение всех показателей, отражающих прессорную нагрузку на АД за сутки, день и ночь (табл. 1). Отмечался высокий уровень вариабельности АД, показателей «нагрузки давлением», что является фактором риска развития ассоциированных клинических состояний.

На фоне терапии кандесартаном и гидрохлортиазидом через месяц отмечено снижение клинических САД и ДАД на 10% и 5% соответственно от исходного уровня, целевых значений АД больные не достигли.

В ходе 12-недельной терапии Кандесаром Н отмечена тенденция к снижению среднесуточных, среднедневных, средненочных показателей САД и ДАД, а также значимое уменьшение времени нагрузки давлением в течение дневного периода

Таблица 1. Параметры показателей суточного профиля АД на фоне терапии Кандесаром Н

Показатели	Исходно	Через 12 недель
САД среднесут мм рт.ст.	154,65	138,14
ДАД среднесут мм рт.ст.	98,54	90,27
САД среднедневное мм рт.ст.	165,32	145,37
ДАД среднедневное мм рт.ст.	107,43	95,86
САД средненочное мм рт.ст.	139,34	125,52
ДАД средненочное мм рт.ст.	86,45	80,48
Вар САД д мм рт.ст.	17,76	13,21
Вар ДАД д мм рт.ст.	16,89	12,57
Вар САД н мм рт.ст.	16,56	11,87
Вар ДАД н мм рт.ст.	15,56	11,78
ВГИ САД д%	91,24	68,34
ВГИ САД н%	82,56	70,65
ВГИ ДАД д%	87,45	62,43
ВГИ ДАД н%	72,59	54,23
ЧСС	75,14	73,47

АРТЕРИАЛЬНАЯ ГИПЕРТЕНЗИЯ: СОВРЕМЕННЫЙ ВЗГЛЯД

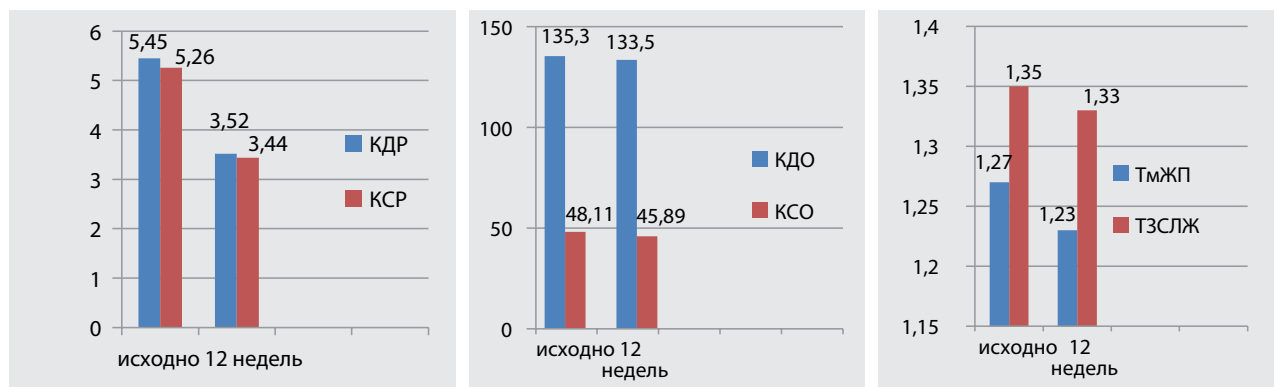


Рисунок 1. Динамика изменений размеров полостей сердца и толщины миокарда

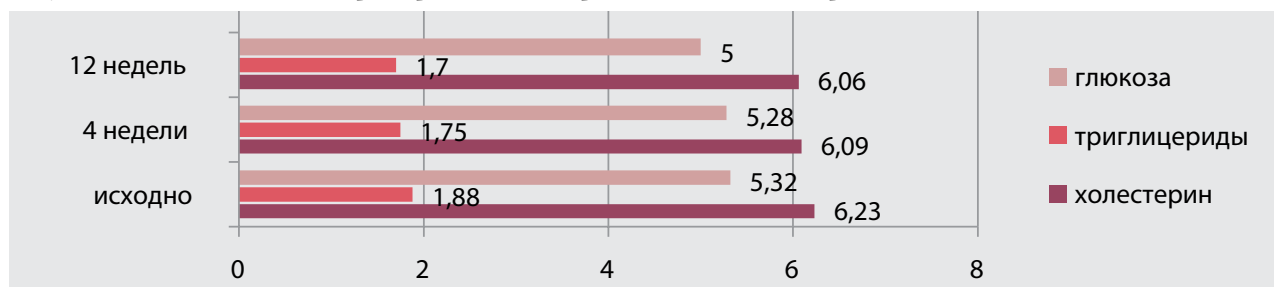


Рисунок 2.

для САД и на протяжении суток для ДАД (табл. 1). Вариабельность САД и ДАД достигла достоверных значений преимущественно в ночной период. ЧСС за этот период существенно не изменилась.

По данным ЭКГ до лечения у 75% больных имели место признаки гипертрофии левого желудочка, из них у 37,1% с систолической перегрузкой. На фоне лечения фиксированной комбинацией кандесартана с гидрохлортиазидом через 3 месяца по данным ЭКГ признаки систолической перегрузки левого желудочка не зарегистрированы. Из рисунка 1 (а, б, в) видно, что по данным ЭхоКГ исследования у всех пациентов до лечения отмечались расширение полостей сердца, а также умеренная гипертрофия левого желудочка. На фоне терапии Кандесаром Н через 3 месяца по данным контрольной ЭхоКГ зафиксировано уменьшение полостей сердца, гипертрофии левого желудочка.

Лабораторные исследования включали определение в крови общего холестерина (ХС), триглицеридов (ТГ), липопротеидов высокой плотности (ЛПВП), липопротеидов низкой плотности (ЛПНП), индекса атерогенности, уровня глюкозы. В исходном состоянии у включенных в исследование больных отме-

чались метаболические нарушения (рис. 2). Через 1 месяц терапии отмечена тенденция к улучшению показателей липидного профиля, глюкозы крови. К концу исследования достоверно снизился уровень триглицеридов. Таким образом, проводимая терапия кандесартаном в сочетании с гидрохлортиазидом (Кандесар Н) не ухудшает исходно нарушенные в крови показатели липидного спектра и глюкозы.

Выводы

Комбинированный препарат Кандесар Н является эффективным антигипертензивным препаратом, способствующим нормализации и стабилизации уровня систолического и диастолического АД.

Терапия Кандесаром Н положительно влияет на показатели внутрисердечной гемодинамики, способствует регрессу процесса ремоделирования миокарда.

Терапия комбинированным препаратом Кандесар Н нормализует нарушенный суточный профиль артериального давления, значительно улучшает показате-

ли вариабельности АД в дневное, и особенно в ночное время, значимое уменьшение времени нагрузки давлением на протяжении суток.

При лечении больных с артериальной гипертензией Кандесаром Н не отмечено отрицательного влияния на исходно нарушенные метаболические показатели крови.

Кандесар Н обладает хорошей переносимостью, является эффективным и безопасным лекарственным препаратом, антигипертензивный эффект которого сохраняется на протяжении суток, что значительно повышает приверженность пациентов к непрерывной «пожизненной» гипотензивной терапии.

Список литературы находится в редакции



Республиканский научный проект «Вектор» – эпидемиологическое исследование по выявлению пациентов с ишемической болезнью сердца в сочетании с артериальной гипертонией



Джунусбекова Г.А., Жумашева З.А.

НИИ Кардиологии и внутренних болезней МЗ РК, г. Алматы

Целью данного исследования явилось определение частоты распространенности ишемической болезни сердца (ИБС) в сочетании с артериальной гипертонией (АГ), а также оценка качества контроля артериального давления у данной категории пациентов. Необходимость проведения проекта продиктована очень высоким риском сердечно-сосудистых осложнений у больных ИБС в сочетании с АГ, который согласно Европейским рекомендациям по АГ 2007 г. значительно увеличивается при неконтролируемых цифрах АД.

По данным отчетов ВОЗ, на сегодня повышенное АД является причиной 7,6 миллионов случаев смерти во всем мире!

К сожалению, по данным статистики, в Казахстане 8 из 10 пациентов с АГ несмотря на лечение антигипертензивными препаратами остаются с повышенным уровнем АД.

Международные обсервационные исследования показывают четкую взаимосвязь между риском сердечно-сосудистых событий и высоким АД, а также снижение риска смерти при достижении цифр АД менее 140/90 мм рт. ст.

Соответственно, для достижения целевых уровней АД по данным международных рандомизированных исследований необходимо как минимум два антигипертензивных препара-

та. Так, согласно Британским рекомендациям 2011 г. по лечению АГ, вторым шагом в лечении АГ после монотерапии ингибитором ангиотензин-превращающего фермента (иАПФ), антагонистом кальция (АК)

или диуретиком (Д), является комбинация иАПФ с АК либо иАПФ с Д (рис. 1).

Проведение данного проекта позволило получить эпидемиологические данные (профиль пациента с ИБС в сочетании с



Рисунок 1.

ИШЕМИЧЕСКАЯ БОЛЕЗНЬ СЕРДЦА: НОВОЕ В ЛЕЧЕНИИ

АГ в Казахстане, возраст, частота осложнений); данные о частоте контроля АД у пациентов с ИБС в сочетании с АГ.

Материал и методы

В исследование «Вектор» было включено 1222 больных (640 мужчин, 582 женщины) с ИБС в сочетании с АГ, находящихся на амбулаторном наблюдении. Отбор пациентов проходил сплошным методом, в исследовании включались все пациенты с АГ, обратившиеся в поликлиники за медицинской помощью.

Критериями включения в исследование «Вектор» являлись: возраст от 40 до 75 лет, наличие АГ. Критерии исключения из исследования: сосудистомозговые события в анамнезе в течение последних 6 месяцев; инфаркт миокарда (ИМ) в анамнезе в течение последних 6 месяцев; клапанные пороки сердца; неконтролируемая аритмия; беременность, период лактации; хроническая обструктивная болезнь легких в стадии обострения; противопоказания для назначения иАПФ или антагонистов кальция, включая аллергические реакции в анамнезе на препараты данных групп; сахарный диабет I-II типа в стадии декомпенсации; хроническая болезнь почек IV стадии (скорость клубочковой фильтрации менее 30 мл/мин); известный стеноз почечных артерий; гипертиреоз; онкологические заболевания; психические заболевания; алкогольная и наркотическая зависимость; печеночная недостаточность (повышение АЛТ, АСТ более чем в 3 раза).

Согласно дизайну исследования на всех включенных в исследование пациентов при первом визите заполнялась индивидуальная карта исследования, включавшая в себя ФИО, пол, возраст, инсульт или транзиторную ишемическую атаку в анамнезе, инфаркт миокарда

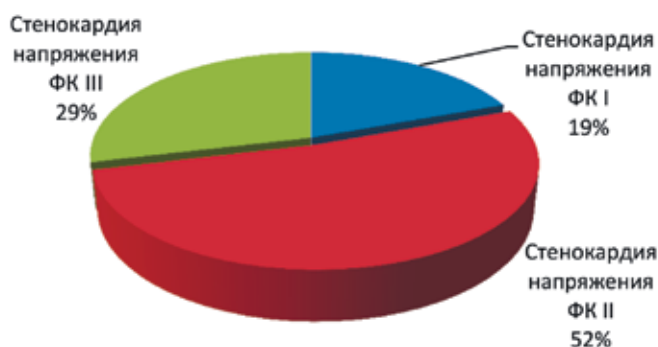


Рисунок 2.

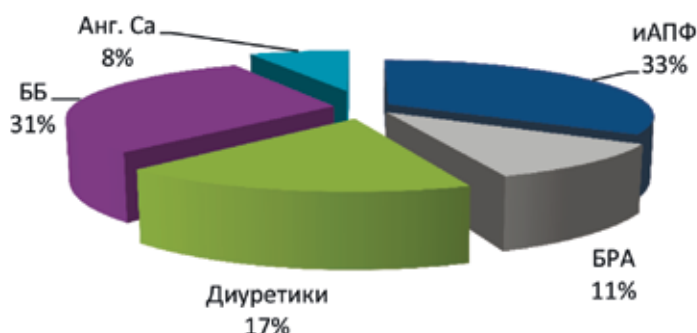


Рисунок 3.

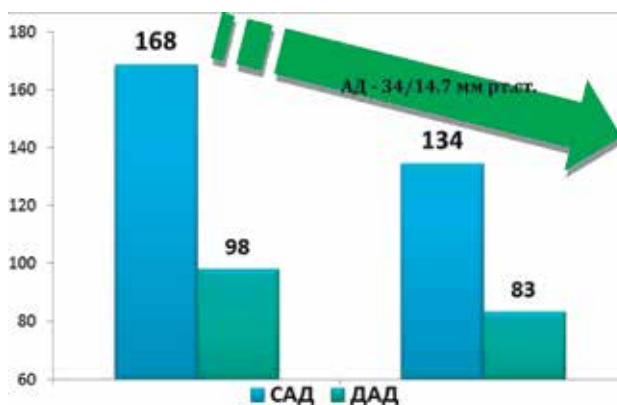


Рисунок 4.

в анамнезе, функциональный класс стенокардии напряжения, наличие хронической сердечной недостаточности (ХСН), показатели общего холестерина (ОХ), АД на момент обращения, частота сердечных сокращений (ЧСС) на момент обращения, лечение АГ на момент обращения, рекомендованная доза Престанса (5/5, 10/5, 5/10, 10/10), вид дополнительной антигипертензивной терапии (если требовался).

Наличие ИБС определялось врачом по характерным жалобам, анамнезу и результатам нагрузочных проб.

На втором визите (через месяц терапии) указывался уровень АД, ЧСС, дальнейшая рекомендованная доза Престанса, вид дополнительной антигипертензивной терапии (если требовался), переносимость терапии.

Результаты исследования

Всего из 1697 осмотренных гипертоников выявлено 1222 больных ИБС в сочетании с АГ, из них 640 мужчин (52,4%), 582 женщины (47,6%). Следовательно, частота встречаемости ИБС в сочетании с АГ составляет 72%. Преобладание мужчин в набран-

ной выборке больных с ИБС в сочетании с АГ отражает характерный половой состав пациентов с указанными патологиями.

Дополнительно к терапии Престансом для усиления антигипертензивного эффекта назначались другие классы антигипертензивных препаратов. В среднем исходно дополнительная антигипертензивная терапия была назначена в 54,3% случаев. Так, бета-блокаторы были назначены 28,1% больных (344 чел.), диуретики – 23,6% (288 чел.), препараты центрального действия – 1,9% (24 чел.), блокаторы рецепторов ангиотензина (БРА) – 0,73% (9 чел.) (рис. 5). Следует отметить, что в международных рекомендациях сочетание БРА и иАПФ исключается из-за риска почечной дисфункции и гиперкалиемии.

Через 1 месяц на фоне назначенной антигипертензивной терапии уровень САД у больных ИБС в сочетании с АГ составил $134,4 \pm 13,66$ мм рт. ст., ДАД $83,43 \pm 7,91$ мм рт. ст., ЧСС $69,6 \pm 6,97$ уд/мин. Анализ представленных данных позволил продемонстрировать значимое снижение уровней САД в среднем на 34 мм рт. ст. – со $168,6 \pm 19,02$ до $134,4 \pm 13,66$ мм рт. ст. ($p < 0,0001$), ДАД на 14,7 мм рт. ст. – с $98,2 \pm 10,81$ до $83,43 \pm 7,91$ мм рт. ст. ($p < 0,0001$) при отсутствии значимых изменений ЧСС. При этом достижение целевого уровня для САД ниже 140 мм рт. ст. составило 63,3%, целевого уровня ДАД ниже 90 мм рт. ст. – 69,4%. В целом по всем больным АГ целевого уровня САД/ ДАД ниже 140/90 мм рт. ст. достигли 56,2%. Данные результаты спустя лишь 1 месяц терапии можно оценивать как очень хорошие.

Более того, Престанс показал дополнительный антигипертензивный эффект при переводе с других комбинаций. Так, перевод с комбинации иАПФ+диуретик



Рисунок 5.

(188 пациентов) снизил АД на 37/15 мм рт. ст., иАПФ+АК (78 чел.) на 44/21 мм рт. ст., БРА+ диуретик (78 чел.) на 35/16 мм рт. ст., БРА+АК (28 чел.) на 32/11 мм рт. ст.

Лишь у 8 из 1222 больных (0,6%) Престанс был отменен вследствие побочных эффектов: отеков нижних конечностей у 6 больных (0,5%), кашля у 2 пациентов (0,16%).

Дополнительно к терапии Престансом через месяц терапии были назначены бета-блокаторы 29% больных (359 чел.), диуретики 21,5% (262 чел.), препараты центрального действия 0,9% (11 чел.), БРА 0,4% (5 чел.) (рис. 5).

Состояние на фоне антигипертензивной терапии Престансом в конце исследования было расценено больными как «отличное» у 74 больных (6%), «хорошее» у 342 больных (28,2%), «удовлетворительное» у 798 больных (65,3%).

Назначение Престанса 1222 больным с ИБС в сочетании с АГ в течение месяца приводит к снижению АД в среднем на 34/14,7 мм рт. ст. с достижением целевого уровня для САД ниже 140 мм рт. ст. в 63,3% случаев, целевого уровня ДАД ниже 90 мм рт. ст. – в 69,4%, в целом по всем больным АГ

целевого уровня САД/ ДАД ниже 140/90 мм рт. ст. достигли 56,2%. При этом терапия Престансом обладает очень хорошей переносимостью и безопасностью. Широкое использование Престанса в клинической практике, несомненно, будет способствовать более эффективному контролю АД у больных ИБС. Результаты исследований позволяют считать Престанс, представляющий собой фиксированную комбинацию периндоприла аргинина и амлодипина бесилат, оптимальным средством лечения больных с сочетанием АГ и ИБС. Обладая гипотензивным, антиишемическим, ангиопротективным и антиатеросклеротическим эффектами, Престанс может рассматриваться как средство патогенетической и симптоматической терапии двух основных сердечно-сосудистых заболеваний. Четыре варианта сочетания доз периндоприла аргинина и амлодипина, представленные в препарате Престанс, позволяют индивидуализировать терапию в процессе лечения, добиваясь наилучшего клинического эффекта.

Список литературы находится в редакции.

Коронарные сосуды и гемомикроциркуляторное русло миокарда в норме и при ишемической болезни сердца

Сапин М. Р.¹, Милюков В.Е.^{1,2}, Долгов Е.Н.², Жарикова Т.С.^{1,3}

¹Кафедра анатомии человека Первого Московского государственного медицинского университета им. И.М. Сеченова, г. Москва

²Кафедра военно-полевой хирургии Института усовершенствования врачей Медицинского учебно-научного клинического центра им. П.В. Мандрыка, г. Москва

³НИИ морфологии человека, г. Москва

Сердечно-сосудистые заболевания в течение многих лет занимают одно из ведущих мест в структуре смертности населения в странах всего мира, а уровень инвалидизации и смертности при этой патологии остается стабильно высоким. Это представляется важнейшей медико-социальной проблемой даже в экономически развитых странах с современной системой здравоохранения, наносит ущерб экономике и демографии государств. В половине случаев причиной летальных исходов является ишемическая болезнь сердца, основными проявлениями которой могут быть окклюзии либо стенозы коронарных артерий и нарушения сердечного ритма. Современные лучевые методы диагностики, применяющиеся в клинической практике для обследования кардиологических больных, позволяют визуализировать коронарные артерии и оценить некоторые их морфометрические параметры, однако не дают информации об изменениях в системе гемомикроциркуляторного русла и об уровне обменных процессов в клетках мышечной ткани миокарда и проводящей системы сердца. Таким образом, очевидна необходимость проведения комплексного научного исследования, которое позволит установить наличие корреляционных связей между структурно-функциональной организацией, морфометрическими показателями различного диаметра сосудов сердца и обменными процессами в миокарде.

Результаты такого исследования дадут возможность разработки и широкого использования в клинической практике эффективных неинвазивных методов диагностики степени выраженности сердечной недостаточности, расширят арсенал интерпретаций используемых в клинической практике методов обследования пациентов с кардиальной патологией. Это будет способствовать ранней диагностике, повышению эффективности профилактики и проводимой терапии сердечно-сосудистых заболеваний, а в целом – улучшению результатов лечения данной категории больных.

Введение

По оценкам Всемирной организации здравоохранения, в течение нескольких последних лет около трети

всех случаев смерти в мире приходится на долю сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ). Инвалидизация и смертность при этих заболеваниях среди социально значимой возрастной группы населения представляются серьезной проблемой для демографии и экономики различных государств, а исследования в области профилактики, диагностики и лечения ССЗ являются одним из приоритетных научных направлений в экономически развитых странах.

По оценкам ВОЗ, в 2008 г. от сердечно-сосудистых заболеваний умерли 17,3 млн человек, что составило почти треть всех случаев смерти в мире. Из этого числа 7,3 млн человек умерли от ишемической болезни сердца (ИБС), основой которой являются морфологические изменения коронарных артерий – их

атеросклеротическое поражение – атеросклеротический стеноз, уменьшение диаметра просвета коронарной артерии не менее чем на 50-70% [8, 9, 34].

Следствием морфологических изменений коронарных сосудов является нарушение регионарной гемодинамики и, соответственно, ишемические изменения участков миокарда.

Клиническими проявлениями ИБС являются острая и хроническая сердечная недостаточность, а также нарушение генерации и распространения потенциалов возбуждения кардиомиоцитов от узлов водителей ритма по структурам проводящей системы сердца, приводящих к нарушению ритма и, соответственно, появлению вихревых (турбулентных) потоков крови в полостях желудочков сердца, обуславливающих нарушение

системной гемодинамики и способствующих тромбообразованию.

Основными источниками артериального кровоснабжения сердца являются правая и левая венечные (коронарные) артерии, которые отходят от корня аорты на уровне верхних краев полулунных клапанов или на 2-3 мм выше них. Диаметр коронарных артерий колеблется от 1,5 до 6 мм [19, 26].

Ветви левой коронарной артерии снабжают кровью левую половину сердца, всю переднюю и часть задней стенки правого желудочка, а также передний отдел межжелудочковой перегородки.

Ветви правой коронарной артерии снабжают кровью правую половину сердца, а также межпредсердную перегородку и заднюю часть межжелудочковой перегородки. Конечные ветви правой коронарной артерии анастомозируют с конечными ветвями левой коронарной артерии. В основном анастомозы формируются между ветвями пятого порядка ветвления, их диаметр колеблется от 300 мкм до 1 мм [5, 16, 21, 25, 35, 37].

Начальные сегменты правой ножки, передней и задней ветвей левой ножки, а также ветвящаяся часть пучка Гиса получают кровь из конечных ветвей правой коронарной артерии. Питание синусового узла в 60% случаев происходит из правой коронарной артерии, а в 40% – из левой [18]. Особенно важна артерия Кутеля, которая играет основную роль в кровоснабжении атриовентрикулярного узла при склерозе коронарных артерий, являясь анастомозом правой и левой коронарных артерий. Она также может быть потенциальным путем коллатерального кровотока в миокарде желудочков на задней поверхности сердца [26, 40].

Говоря о коронарных сосудах, следует упомянуть о некоторых их органических особенностях. Специфичность организации кровоснабжения сердца детерминирована особенностями метаболизма миокарда, основной чертой которого является аэробный характер с большим потреблением кислорода и высокой чувствительностью к его дефициту.

В наружной оболочке этих артерий имеется относительно большое количество гладких мышечных

клеток, что обеспечивает им дополнительную нагнетающую силу и регулирует приток крови к органам, а эластический каркас, в котором четко выделяются внутренняя и наружная эластические мембраны, придает сосуду, с одной стороны, эластичность при растяжении, а с другой – упругость при сдавлении.

В основании клапанов сердца кровеносные сосуды у места прикрепления створок разветвляются на капилляры [6]. Метаболическая регуляция просвета коронарных сосудов проявляет наибольшую активность по отношению к тканевому pO_2 , концентрациям аденозина и метаболитам макроэргических соединений [1].

Особенности изменений коронарных артерий ремоделирования – при атеросклерозе впервые были описаны S. Glagov et al. в 1987 г. на основе анализа аутопсийного материала, а в дальнейшем *in vivo* с использованием внутривенного ультразвукового исследования [42].

Сущность феномена ремоделирования состоит в том, что поперечная площадь сосуда увеличивается параллельно росту атеросклеротической бляшки, при этом площадь просвета сосуда остается неизменной, пока бляшка не займет 40% поперечной площади артерии. Когда бляшка занимает более 40% общей площади поперечного сечения сосуда, площадь просвета сосуда уменьшается [7, 36]. Таким образом, при сужении коронарной артерии менее чем на 40% клинические проявления заболевания будут отсутствовать, однако возможны нарушения в метаболизме клеток сердечной мышцы.

При ИБС внутренняя оболочка венечных артерий утолщена за счет разрастания в субэндотелиальном слое соединительной ткани, богатой основным веществом с преобладанием кислых мукополисахаридов (эксцентрическое утолщение интимы вокруг липидных ядер атеросклеротических бляшек). Средняя оболочка истончена за счет атрофии мышечных волокон, а наружная утолщена из-за разрастания соединительной ткани, богатой коллагеновыми волокнами, сливающимися в сплошную гомогенную массу [10].

Наблюдается увеличение толщи-

ны стенки интрамуральных артерий и отрицательная корреляционная связь между уровнем васкуляризации миокарда и количеством соединительной ткани в миокарде. Это еще более выражено при X-синдроме, где также присутствует снижение степени микроваскуляризации в цитоплазме эндотелия по сравнению с больными коронарным атеросклерозом, т.е. нарушение трансэндотелиального транспорта молекул, что способствует развитию ишемии миокарда за счет нарушения транспорта субстратов окисления к кардиомиоцитам [12].

Также описана гиперплазия неинтимы нестабильных бляшек, которая, наряду с формированием тромбоцитарного тромба, при повреждении фиброзной бляшки будет способствовать быстрому нарастанию степени стеноза, формированию субтотальной или тотальной окклюзии сосуда [2].

При остром варианте коронарной недостаточности изменения в сосудах характеризуются дистонией с явлениями дилатации, спазма или вторичного пареза. При хронической недостаточности имеет место сочетание различных процессов. Помимо атеросклероза, происходят реэндотелизация интимы, редупликация мембран, артериальные и венозные тромбозы. В артериях преобладает атрофия миоцитов и склероз стенки, в венах – склероз с варикозным расширением и флеботромбозами. В случае острого поражения – кровоизлияния из расширенных коронарных вен [26].

Имеются данные, что у людей пожилого и старческого возраста при ишемии миокарда в связи с уменьшением энергетического обеспечения сократительного аппарата гладких мышц венечных артерий происходит их выраженное расслабление и значительное увеличение диаметра просвета, что со временем способствует переходу активной дилатации в пассивную и, таким образом, является необратимым фактором пато- и танатогенеза ишемической болезни сердца в пожилом и старческом возрасте [3].

По данным некоторых авторов, при изучении патоморфологических преобразований в венечных артериях у людей до 45 лет, умерших от острых

коронарных событий, можно выделить несколько вариантов поражения. Первый из них – циркулярная мышечно-эластическая гиперплазия интимы, которая локализуется в основном в проксимальных отделах передней межжелудочковой и огибающей ветвей левой коронарной артерии, а также в правой коронарной артерии. Второй – мышечно-фиброзные бляшки – наблюдается как в проксимальных отделах сосудов, так и дистальнее места локализации значительных, а иногда и небольших (до 50% просвета) стенозов артерии. Липидно-фиброзные бляшки (третий вариант поражения) характеризуются наличием в них липидов, относительным увеличением числа гладкомышечных клеток, обилием эластики при сохранности фиброзно-эластического слоя в глубоких отделах бляшки, некрозами интимы из-за нарушения перфузируемости аваскулярной гиперплазированной интимы. В атероматозных бляшках наблюдается обширное отложение солей кальция вокруг атероматозных участков [11, 13].

Вены сердца по своему числу и размерам значительно превосходят артерии. По данным литературы, различают три системы вен сердца: вены, впадающие в венечный синус сердца (большая вена сердца, задняя вена левого желудочка, косая вена сердца, средняя и малая вены сердца); вены, впадающие в полость сердца; вены Вьессена-Тебезия. Сосуды Вьессена-Тебезия, располагающиеся в толще миокарда, имеют диаметр от 50 до 200 мкм. В предсердиях они построены по типу вен, а в желудочках представлены в виде синусоидов – узких выстланных эндотелием сосудистых щелей в миокарде, которые связаны с артериями и камерами желудочков. Их относят к особому виду артериовенозных анастомозов, которые обеспечивают непосредственный проход крови из артерий в вены в обход капиллярной сети и имеют большое компенсаторное значение в условиях недостаточности коронарного кровоснабжения. При окклюзии коронарных артерий важное значение приобретает филогенетически более старый и в значительной степени редуцированный у человека внекардиальный (перикоронарный) путь

кровоснабжения сердца – через внутренние грудные, бронхопищеводные и диафрагмальные артерии [26, 41].

Система мелких сосудов, включающая артериолы, гемокапилляры, венулы, а также артериоловенозные анастомозы, обозначается термином «микроциркуляторное русло». Этот функциональный комплекс кровеносных сосудов, окруженный лимфатическими капиллярами и лимфатическими сосудами, вместе с окружающей соединительной тканью обеспечивает регуляцию кровенаполнения органов, транкапиллярный обмен и дренажно-депонирующую функцию.

Чаще всего элементы микроциркуляторного русла образуют густую систему анастомозов прекапиллярных, капиллярных и посткапиллярных сосудов. В каждом органе адекватно его функции существуют специфические особенности конфигурации, диаметра и плотности расположения сосудов микроциркуляторного русла [6, 27].

В артериолах, диаметр которых не более 50-100 мкм, сохраняются три оболочки, характерные для артерий, однако выражены они очень слабо. В артериолах обнаруживаются отверстия в базальной мембране эндотелия и внутренней эластической мембране, благодаря которым осуществляется непосредственный тесный контакт эндотелиоцитов и гладких мышечных клеток, что позволяет регулировать приток крови к органам путем сокращения спирально направленных гладких мышечных клеток, иннервируемых эфферентными нервными волокнами. От артериол отходят прекапилляры, имеющие в месте отхождения от них гемокапилляров сужение, обусловленное циркулярно расположенными гладкими мышечными клетками, выполняющих роль прекапиллярных сфинктеров [26, 30]. Капилляры миокарда имеют внутренний диаметр около 7 мкм, их внутренняя поверхность выстлана эндотелием. Широких межклеточных щелей в капиллярах сердца нет. Каждое сечение капилляра обычно ограничено двумя эндотелиальными клетками, в значительной мере наползающими друг на друга и лежащими на хорошо выраженной базальной мембране, а наружный слой представлен редко

расположенными адвентициальными клетками и тонкими коллагеновыми волокнами, погруженными в аморфное вещество. Толщина стенки капилляра не превышает 1 мкм, а на уровне ядра эндотелиальной клетки – 2-3 мкм. Плотность капиллярной сети (число капилляров на единицу площади) необычайно велика, но число перфузируемых капилляров широко варьирует в зависимости от функционального состояния органа [6, 30, 31]. Например, в миокарде образуется густая сеть капилляров, где практически каждое мышечное волокно снабжено собственным обменным сосудом. Тонкость стенок капилляров, огромная площадь их соприкосновения с тканями (более 6000 м²), медленный кровоток (0,5 мм/с), низкое кровяное давление (20-30 мм рт. ст.) обеспечивают наилучшие условия для обменных процессов [1, 20]. При ИБС многие капилляры утрачивают прямолинейность, характерную для здорового миокарда, и становятся извитыми. Наличие в миокарде больных ИБС и открытых, и спавшихся капилляров отражает в основном их функциональное состояние и зависит от участия в кровотоке, что позволяет рассматривать спавшиеся капилляры как резервное русло, способное обеспечить адекватное снабжение кардиомиоцитов кровью [28].

У больных ИБС в обменном (капиллярном) звене микроциркуляторного русла миокарда развиваются и внутрисосудистые изменения. Например, появляются эритроцитарные агрегаты, наблюдаются адгезия эритроцитов к люминальной поверхности эндотелиоцитов и цитоплазматические мостики между противоположными стенками капилляра.

В возникновении этих изменений лежат присущие данному заболеванию нарушения физико-химических и реологических свойств крови, клеточных мембран эритроцитов и плазмолеммы эндотелия сосудов микроциркуляторного русла сердца. При эндогенном ауторозеткообразовании с аутологичными эритроцитами размеры ауторозеток превосходят размеры микрососудов, а увеличение числа ауторозеток приводит к блокированию кровотока в микроциркуляторном русле, что можно рассматривать как один из ме-

ханизмов нарушения микроциркуляции [4]. Цитоплазматические мостики встречаются в капиллярах со складчатой люминальной поверхностью эндотелия и спавшимся просветом. Эндотелиоциты открытых капилляров, как правило, уплощены, контуры плазмолеммы сглажены, периферические отделы цитоплазмы истончены вплоть до формирования фенестр. Изменение формы эндотелиальных клеток, в том числе их фенестрация, связано со структурным преобразованием элементов цитоскелета клетки под действием различных факторов: гипоксии, продуктов метаболизма, давления крови в сосуде, что приводит к увеличению проницаемости стенки капилляра [22]. В механизмах нарушения транс- и параэндотелиального транспорта в обменном звене миокарда участвуют многочисленные крупные пиноцитозные вакуоли, расширенные межклеточные щели и измененная базальная мембрана, которая утрачивает функцию полупроницаемого фильтра.

В результате происходит отек интерстициального пространства с увеличением поступления в него белков плазмы, что нарушает физико-химические свойства интерстиция, ведет к интестиициальному склерозу, нарушению гомеостаза и, в итоге, к дистрофическим изменениям кардиомиоцитов вплоть до гибели отдельных клеток или их скопления [28]. Нарушение энергообеспечения клеток миокарда, альтерация их мембран и ферментов, дисбаланс ионов обуславливают нарушение формирования потенциалов покоя и действия, возбудимости кардиомиоцитов, что обуславливает нарушения сердечного ритма [14, 15].

Отводящий отдел микроциркуляторного русла начинается венозной частью капилляров, диаметр которой может быть в 1,5-2 раза шире, чем у артериальной части. Посткапиллярные венулы (диаметр – 8-30 мкм) по своему строению напоминают венозный отдел капилляра, но в стенке этих венул отмечается больше перicyтов, чем в капиллярах. В собирательных венулах (диаметр – 30-50 мкм) появляются отдельные гладкие мышечные клетки и более четко выражена

наружная оболочка. Мышечные венулы (диаметр – 50-100 мкм) имеют один-два слоя гладких мышечных клеток в средней оболочке и сравнительно хорошо развитую наружную оболочку [6, 27].

В регуляции функции коронарных микрососудов и регуляции тонуса сосудов эпикарда важна роль эндотелия. Различные исследования показали, что факторы риска развития атеросклероза коронарных артерий, в том числе гиперхолестеринемия, курение, гипертония, сахарный диабет, могут снижать выработку эндотелийзависимых вазодилататоров, таких как ацетилхолин, в отсутствие значительного атеросклероза коронарных эпикардиальных артерий. Прочие исследования показывают, что симпатические влияния, такие как психическое напряжение, могут спровоцировать спастические реакции коронарных микрососудов. Кроме того, дисфункция коронарных микрососудов может наблюдаться одновременно с атеросклеротическим поражением коронарных артерий и способствовать развитию различных форм ИБС [43].

На современном этапе существует несколько лучевых методов, используемых для диагностики состояния сосудов сердца у кардиологических больных. Однако, помимо очевидных преимуществ, у каждого из этих методов есть и недостатки. Например, классическая рентгеновская коронарная ангиография, которая является «золотым стандартом» в диагностике ИБС, ограничивается внутрипросветным осмотром венечных макрососудов и не дает информации о микроциркуляции и, соответственно, об уровне обменных процессов в сердечной мышце и степени ишемии миокарда. Неинвазивным методом исследования, позволяющим получить информацию об анатомии коронарных артерий, а также о наличии в них не только кальцинированных, но и «мягких» бляшек, обуславливающих стенозирование и нарушение миокардиального кровотока, является МСКТ-коронарография, причем, помимо аксиальных срезов (2D), возможно получать изображения при реконструкциях: MPR (многопло-

скостная реформация), MIP (проекция максимальной интенсивности) и RT3D – трехмерные реконструкции [17, 23, 32, 33, 38, 39].

Однако и при мультиспиральной компьютерной томографии верифицируются только изменения макрокровососудов. Прогрессирование коронарного атеросклероза (ПКА) служит основной причиной осложнений, приводящих к смерти больных ИБС.

В основе ПКА лежит ряд хронических и острых процессов. К первым относятся постепенное увеличение в размерах липидных бляшек, появление новых бляшек в ранее не измененных артериальных сегментах, вторые связаны с внутрисосудистым тромбообразованием [24].

Ухудшение питания сердечной мышцы, связанное с ПКА, несомненно, сказывается на ее сократительной способности, однако эта взаимосвязь не является безусловной. Для оценки сократительной функции и метаболизма кардиомиоцитов необходимо определение уровня обменных процессов на основе неинвазивных методов, однако на современном этапе это не представляется возможным.

Таким образом, в связи с важностью понимания тонких механизмов, лежащих в основе функционирования элементов гемокрово- и микроциркуляторного русла миокарда, их взаимосвязи с уровнем обменных процессов в сердечной мышце очевидна необходимость проведения комплексного научного исследования, которое дало бы информацию о связи изменений сосудов с изменениями обменных процессов в кардиомиоцитах для объективизации оценки степени выраженности сердечной недостаточности.

Объективизация и повышение достоверности диагностики, в свою очередь, будет способствовать повышению эффективности наиболее ранней профилактики и проводимой терапии сердечно-сосудистых заболеваний, а в целом – улучшению результатов лечения данной категории больных.

Список литературы
находится в редакции

Клиническая оценка препарата Тридуктан в комплексной терапии у больных с ишемической болезнью сердца (ИБС)

Джошибаев С., Болатбеков Б., Бегдильдаев А., Азимжанова А.У.
Центр кардиохирургии, г. Тараз

Ишемическая болезнь сердца представляет собой обусловленное расстройством коронарного кровообращения поражение миокарда, возникающее в результате нарушения равновесия между коронарным кровотоком и метаболическими потребностями сердечной мышцы. Иными словами, миокард нуждается в большем количестве кислорода, чем его поступает с кровью. ИБС может протекать остро (в виде инфаркта миокарда), а также хронически (периодические приступы стенокардии) [1, 4, 13].

Основные группы препаратов для лечения ИБС:

1. Нитраты.
2. Антагонисты кальция.
3. Бета-адреноблокаторы.
4. Активаторы калиевых каналов.
5. Вазодилаторы.
6. Препараты с метаболическим действием на миокард.
7. Средства, действующие на свертывающую систему крови.
8. Средства, действующие на ренин-ангиотензиновую систему.
9. Липидснижающие препараты.

Метаболическая терапия, разрабатываемая как путь восстановления нарушенных биохимических процессов и сопряженных с ними повреждений миокарда, в последние годы занимает все более заметное место в формировании концепции лечения больных с заболеваниями сердца, прежде всего, с ишемической болезнью сердца (ИБС), квинтэссенцией патогенеза которых является гипоксия, региональная либо глобальная. Пересмотр роли метаболической терапии в кардиологической кли-

нике обязан во многом успешному выходу на фармакологический рынок препаратов, для которых существует доказательная база их кардиопротекторной эффективности, опосредуемой оптимизацией биохимических нарушений, в первую очередь энергетического метаболизма в миокардиоцитах, при ишемическом и реперфузионном их повреждении [1, 18].

Вполне закономерно, что понимание биохимических истоков формирования поражения миокарда при ишемических заболеваниях сердца не могли не учитываться при их фармакотерапии. Однако при отсутствии эффективных целенаправленных средств метаболического действия в лечении ишемии миокарда приоритетным направлением являлось ограничение функциональной нагрузки на сердце, что достигалось использованием гемодинамически активных препаратов, в первую очередь, б-адреноблокаторов, кальциевых антагонистов и нитратов. Метаболическая терапия при ишемической болезни сердца получила серьезный стимул для развития в

последнее десятилетие благодаря исследованиям кардиопротекторных свойств и особенностей механизма действия триметазидина, а также его широкому внедрению во врачебную практику. Этому способствовали, в частности, широкомасштабные мультицентровые исследования TRIMPOL II и TRIUMPH. Эффективность препарата связывают с угнетением b-окисления СЖК в митохондриях, что способствует частичному переключению биоэнергетических процессов биосинтеза АТФ с окисления жирных кислот на окисление глюкозы. Подобная трансформация метаболизма является наиболее рациональным путем обеспечения энергией миоцитов при дефиците кислорода. Своеобразной моделью аналогичной метаболической ситуации в онтогенезе человека может служить сердце плода, развивающееся в условиях гипоксии и эффективно использующее глюкозу как основной энергетический источник. Переход на преимущественное энергообеспечение миокарда СЖК происходит в ранний постнатальный период [6, 14, 26].

Таблица 1.

	Исходные показатели	Через 30 дней	Через 45 дней
Артериальное давление	147±26 МЕ 147	134±14 МЕ138(p=0,02)*	134±11 МЕ135(p=0,01)*
Уровень ОХС	5,37±1,07 МЕ 5,15	5,19±0,9 МЕ 5,15 (p=0,4)*	5,0±0,87 МЕ 5,0 (p=0,1)*

Примечание: *при $p < 0,05$ результат является статистически достоверным

Среди альтернативных гипотез, относящихся к обсуждаемому вопросу, следует назвать, наряду с представлением о воздействии триметазидина на катаболизм СЖК: 1) ингибирование карнитин-пальмитинового ферментного комплекса, обеспечивающего транспорт СЖК внутрь митохондрий через митохондриальную мембрану прямое влияние на ионный гомеостаз в кардиомиоцитах подавление избыточного образования супероксидных свободных радикалов участие в регуляции проницаемости мембранных пор, ответственных за активный транспорт веществ через митохондриальную мембрану [4, 6, 9, 14, 24].

Таким образом, фармакологические средства, используемые для целей метаболической терапии, должны соответствовать, по крайней мере, одному из двух основных критериев – ограничивать утилизацию миокардом СЖК и/или интенсифицировать гликолитическое расщепление углеводов. Следуя принципам доказательной медицины, как инструмента регламентации и стандартизации, для лечения стабильной ИБС Европейское общество кардиологов рекомендует исключительно препарат триметазидин, американское – оба производных пиперазина (триметазидин и ранолазин) и L-карнитин. Хотя в настоящее время не получено веских доказательств их протективного влияния на риск развития сердечно-сосудистых осложнений и смерти, тем не менее, ранолазин и, в еще большей мере триметазидин рассматриваются как

столь же эффективные, как и препараты гемодинамического действия, с точки зрения уменьшения симптомов стенокардии и, соответственно, улучшения качества жизни, прежде всего, у больных пожилого и старческого возраста, а также у пациентов с сахарным диабетом [7, 14, 15, 22].

Цель исследования

Клиническая оценка эффективности препарата Тридуктан в комплексном применении у больных с ИБС в условиях Центра кардиохирургии г. Тараз (Казахстан).

Материал и методы

В исследование были включены 30 больных (15 мужчин, 15 женщин, средний возраст $58 \pm 6,8$ лет МЕ 57, средний вес $89 \pm 9,8$ кг МЕ 91, ИМТ $31,1 \pm 1,2\%$ МЕ 32) с диагнозом ИБС. Стенокардия напряжения I-II ФК, которые регулярно получали базисную терапию. Сопутствующие заболевания: артериальная гипертония – 18 (60%) больных, постинфарктный кардиосклероз – 10 (33%), сахарный диабет – 5 (17%), мерцательная аритмия – 3 (10%) больных.

Препарат Тридуктан назначался в дозе 35 мг 2 раза в день течение 30 дней, после окончания курса терапии больные приходили на контрольный осмотр через 15 дней после окончания терапии.

Результаты

При применении курса Тридуктана в течение 30 дней вместе с базисной комбинированной терапией (см. выше) у 63% больных было отмечено уменьшение ангинозного болевого синдрома, у

23% – повышение физической толерантности, у 37% – отсутствие эффекта. При контрольном исследовании через 15 дней после отмены препарата Тридуктан у 53% больных остался эффект приема препарата с уменьшенными ангинозными болями, но у 10% боли восстановились, однако со слов пациентов интенсивность болей по шкале NSR (оценка боли по шкале от 1 до 10 баллов) уменьшилась в среднем на 2 балла, и частота приема нитроглицерина увеличилась незначительно. Кроме того, уровень общего холестерина (ОХС) при обработке не дал статистически достоверных различий, что возможно могло повлиять на отсутствие эффекта от терапии и не дать уменьшения приступов стенокардии, тогда как статистически достоверное снижение АД подтверждает правильный подбор гипотензивной терапии (табл. 1).

Выводы

При данном исследовании выявлены разные виды внешней и внутренней валидности, которые повлияли на результат, но, тем не менее, при применении препарата Тридуктан в комплексном лечении в более половине случаев было отмечено уменьшение ангинозных болей и повышение толерантности к физической нагрузке, что позволит порекомендовать данный препарат для комбинированной терапии у больных с ИБС до уточнения коронарной патологии инструментально (коронароангиографии).

Список литературы находится в редакции

Предсердный фиброз – морфологическая основа фибрилляции предсердий



Драпкина О.М., Емельянов А.В.

Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М.Сеченова, г. Москва

Здоровый человек вспоминает о том, что у него есть сердце, в трех случаях: когда оно замирает от счастья, когда выпрыгивает из груди от радости и когда трепещет от восторга. Последнее состояние врачи-кардиологи во всем мире называют мерцательной аритмией, которая включает в себя 2 нарушения ритма сердца – фибрилляцию и трепетание предсердий (ФП/ТП), и считается одной из самых распространенных патологий сердца. Именно от ФП на планете ежегодно умирают миллионы людей. И это еще не все: по данным ученых к 2050 г. частота встречаемости ФП повысится, как минимум, в три раза [1]. Сейчас основным способом лечения пациентов с ФП является медикаментозная терапия, несмотря на растущее число интервенционных вмешательств. Формирование ФП сопряжено с прогрессивным структурным и электрическим ремоделированием предсердий. Детальные механизмы ремоделирования при мерцательной аритмии до настоящего времени еще полностью не выяснены. Известно, что в предсердиях этот процесс характеризуется пролиферацией и дифференцировкой фибробластов и миофибробластов с последующим увеличением синтеза коллагеновых волокон с образованием фиброзной ткани. Коллаген I и III типов синтезируется из проколлагеновых предшественников (PIIP, TIMP-1), содержащих C-терминальный пропептид из проколлагена-I типа [PICP] и N-терминальный пропептид из проколлагена III типа [PIIINP].

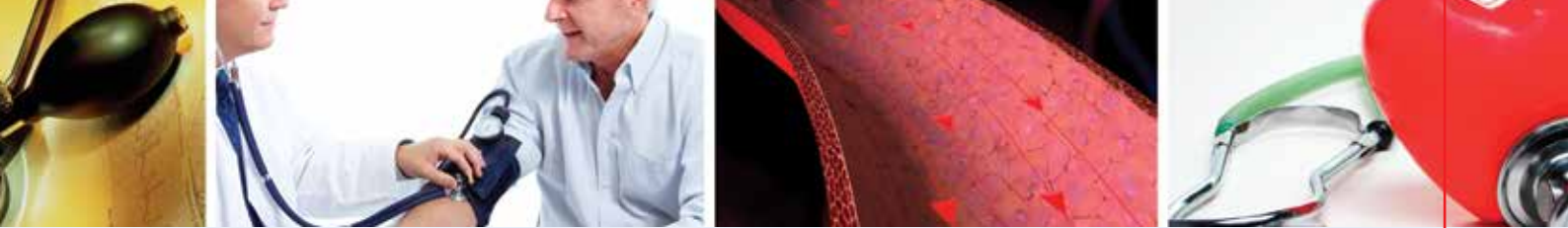
У пациентов с ФП увеличение предсердного фиброза наблюдается при биопсии и аутопсии [2-4]. Различают субэндокардиальный, межмышечный и периваскулярный виды стромального фиброза миокарда. Предсердный интерстициальный фиброз в желудочках и предсердиях представлен двумя разновидностями: перимизиальным (группы мышечных волокон, окруженные коллагеновым матриксом) и эндомизиальным (каждое мышечное волокно окружено коллагеновым матриксом). Эндомизиальный интерстициальный фиброз гораздо более выражен в предсердиях [5]. Структурное ремоделирование в предсердиях модифицирует электрическую проводимость и возбудимость и обеспечивает субстрат для поддержания ФП. Данный электро-анатомический субстрат вызывает появление множественных мелких очагов циркуляции возбуждения

(re-entry), которые дают возможность для закрепления данного нарушения ритма сердца. При ФП происходят изменения электрофизиологических свойств, механической функции и ультраструктуры предсердий, каждое из которых характеризуется различным течением во времени и разными патофизиологическими последствиями [6]. После начала ФП происходит укорочение эффективного рефрактерного периода в первые несколько дней [7]. Электрическое ремоделирование благоприятствует повышению стабильности ФП в течение первых дней после ее начала. Ведущими клеточными механизмами, лежащими в основе укорочения рефрактерного периода, являются подавление входящего тока ионов кальция через каналы L-типа и повышение ректификационных входящих токов ионов калия. Рефрактерный период предсердий стабилизируется в течение

нескольких дней после восстановления синусового ритма. Также модифицируются электрические и сократительные свойства предсердий, изменяется размер и состав внеклеточного матрикса. Вместе взятые данные изменения обеспечивают субстрат для возникновения и поддержания ФП.

Механизм предсердного фиброза

Пока ученые не могут детально объяснить механизмы и сигнальные пути, которые участвуют в структурном ремоделировании и прогрессировании предсердного фиброза. Известна роль ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС), трансформирующего фактора роста $TGF-\beta_1$, воспаления и окислительного стресса, а также то, что профибротические сигналы воздействуют на баланс матриксных металлопротеиназ (MMPs).



Ренин-ангиотензин-альдостероно- вая система и предсердный фиброз

Прогрессированию предсердного фиброза способствует гиперактивация РААС. Различные сигнальные системы, в особенности с участием ангиотензина II (АТ II) и связанных с ним посредников, играют решающую роль в формировании предсердного фиброза. Активация рецепторов АТ II 1-го типа стимулирует процессы накопления протеинов внеклеточного матрикса и фиброза [8]. Влияние ангиотензина II на состав внеклеточного матрикса и экспрессию коллагена частично опосредовано локальным синтезом цитокина TGF- β_1 .

TGF- β_1 и предсердный фиброз

TGF- β_1 (трансформирующий фактор роста бета) является многофункциональным профибротическим цитокином, который контролирует производство и состав внеклеточного матрикса. Основными кардиальными эффектами TGF- β_1 являются: гипертрофия, фиброз и апоптоз. TGF- β_1 стимулирует рост фибробластов путем стимуляции T β RI и T β RII рецепторов. TGF- β_1 способствует прогрессированию предсердного фиброза посредством влияния на сигнальную систему SMAD (индукция фосфорилирования SMAD2). Избыточная же экспрессия TGF- β_1 усиливает синтез внеклеточного матрикса и стимулирует прогрессирование органного фиброза. TGF- β_1 играет важную роль в сердечно-сосудистой системе, принимая участие в образовании рубцовой ткани после инфаркта миокарда, гипертрофии миокарда, стабилизации атеросклеротической бляшки [9]. Известно, что уровень TGF- β_1 у пациентов с мерцательной аритмией выше, чем у пациентов с синусовым ритмом. Кроме того, активация TGF- β_1 -рецепторов также приводит к экспрессии фактора роста соединительной ткани (CTGF), который высвобождается локально, что еще больше стимулирует белки внеклеточного матрикса и усиливает прогрессирование предсердного фиброза. В итоге накопление фибриллярного и нефибриллярного коллагена приводит к прогрессированию предсердного фиброза и поддержанию мерцательной аритмии. Молекулярной основой предсердного фиброза у больных с ФП является селективное повышение регуляции MMP-1,9 и снижение регуляции тканевых ингибиторов металлопротеи-

наз (TMP-1,9) в предсердии, что в свою очередь проявляется повышенным синтезом коллагена I типа [9].

Окислительный стресс, воспаление и предсердный фиброз

Структурное ремоделирование левого предсердия является основополагающим механизмом для становления и сохранения мерцательной аритмии, где предсердный фиброз является преобладающим фактором. Есть доказательства участия окислительного стресса и воспаления в патогенезе предсердного фиброза. У больных с мерцательной аритмией нарастает уровень воспалительных маркеров: интерлейкины (IL-6,8,10), фактор некроза опухоли (TNF- α), моноцитарный хемотаксический протеин (MCP-1), сосудистый эндотелиальный фактор роста (VEGF), мозговой натрийуретический пептид (NTproBNP). У пациентов с «изолированной» ФП было выявлено наличие фиброза и воспалительных изменений [10]. Данный факт доказывает связь воспаления и мерцательной аритмии. Воспалительно-клеточная инфильтрация и перегрузка кальцием способствует окислительному повреждению ткани предсердий, стимулирует формирование предсердного фиброза и поддержание ФП. Кроме того, активные формы кислорода косвенно активизируют РААС.

Серотонин и предсердный фиброз

На сегодняшний день имеются данные об участии серотонина в патогенезе предсердного фиброза. В ряде работ показано активное участие серотонина в процессах пролиферации эндотелиоцитов и гладкомышечных клеток сосудов, что является неотъемлемым звеном патогенеза атеросклероза, артериальной и легочной гипертензии, ишемической болезни сердца, ФП, сердечной недостаточности [11-13].

Структурное ремоделирование в качестве терапевтической мишени

Модуляция ренин-ангиотензин-альдостероновой системы

Поскольку ангиотензин II играет важную роль в развитии предсердного фиброза, ингибирование ангиотензин-превращающего фермента (АПФ) или блокада АТII-рецепторов предсердий могут быть полезными при лечении мерцательной аритмии. Блокаторы

ангиотензиновых рецепторов и ингибиторы АПФ снижают продукцию белков внеклеточного матрикса, в т.ч. коллагена I и III типа.

Антагонизм в отношении TGF- β пути

Ведутся исследования, направленные на изменение TGF- β -i пути как способа профилактики и лечения мерцательной аритмии. Перспективными лекарственными средствами являются анти-TGF- β -i моноклональные антитела - препараты, снижающие экспрессию TGF- β -P1.

Статины, антиоксиданты, кортикостероиды, антагонисты 5-HT рецепторов

Плейотропные эффекты статинов могут иметь потенциально полезное влияние на ФП. Имеются данные о благоприятном влиянии перорального приема аскорбиновой кислоты, селективных антагонистов с высоким сродством к 5-HT $_4$ -рецепторам предсердий и терапии глюкокортикостероидами на течение ФП.

Заключение

Когда мы говорим о мерцательной аритмии, необходимо помнить, что это не только самое распространенное нарушение ритма сердца в мире, но и серьезная проблема для здравоохранения. Распространенность ФП растет, и не только вследствие старения населения. До настоящего времени точные механизмы ремоделирования при ФП еще полностью не выяснены. Также очевидно, что патофизиология мерцательной аритмии отличается у различных пациентов. Знание точных механизмов ФП поможет обеспечить ориентацию на конкретные патофизиологические звенья. Профилактика ремоделирования является очень привлекательным направлением, однако ее возможности еще предстоит изучить. Выбор антиаритмических препаратов пока ограничен и далек от идеала. Остается надеяться, что появление новых препаратов сможет предоставить большие возможности, и мы сможем приблизиться к терапевтическим идеалам в управлении аритмией. И тогда о том, что «сердце трепещет в груди», будут писать только поэты и влюбленные.

*Список литературы
находится в редакции*

Впервые опубликовано в журнале «Рациональная фармакотерапия в кардиологии», 2013;9(4):417-419

Дабигатрана этексилат (Прадакса®) – препарат, открывающий новую эру антикоагулянтной терапии и предупреждения инсультов при фибрилляции предсердий



Гуляев А.Е., Ермекбаева Б.А., Нургожин Т.С., Нургожина Э.О.,
Жаугашева С.К., Абуова Г.Т.

Фибрилляция предсердий (ФП) или мерцательная аритмия — разновидность наджелудочковой тахикардии с хаотической электрической активностью предсердий, исключающей возможность их координированного сокращения, является распространенным видом нарушений сердечного ритма, по частоте уступающим только экстрасистолии [1]. Известно, что распространенность ФП в популяции увеличивается с возрастом — от 1–2 % у лиц 20–40 лет, 3–4% у лиц 50–60 лет, до 8–9% у лиц старше 80 лет. Наличие этого вида аритмии, независимо от пола или возраста, увеличивает смертность в 1,57 раза [2].

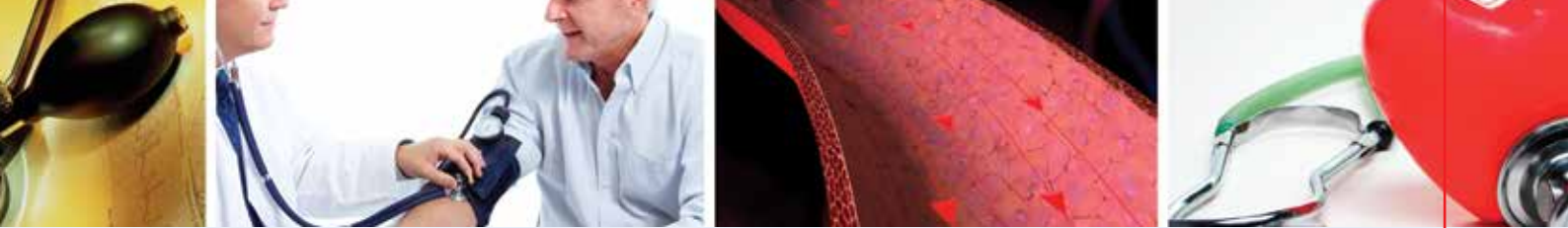
Присутствие синдрома мерцательной аритмии приводит к возникновению серьезных, в т.ч. жизнеугрожающих осложнений. Самыми серьезными осложнениями являются тромбоэмболические, и прежде всего, мозговой инсульт, которые связаны с образованием тромбов в полостях сердца из-за нарушенной сократимости и перемещением их в сосудистое русло. Один из каждых шести инсультов возникает именно у пациентов с мерцательной аритмией [3]. По данным Фремингемского исследования, количество ишемических инсультов у пациентов с ФП возрастает приблизительно в пять раз, относительный риск развития составляет в среднем 1,5% в возрасте 50–59 лет и увеличивается до 30% в возрасте 80–89 лет [4], причем вероятно и развитие «немых» инфарктов мозга на фоне

ФП. Так, в исследовании the Stroke Prevention in Non-rheumatic Atrial Fibrillation trial (SPINAF) около 15% неврологически асимптомных пациентов имели доказанный один или несколько немых мозговых инфарктов, а уже перенесенный инсульт увеличивает риск повторного инсульта еще на 12% в год [5, 6]. Инсульты, связанные с наличием у пациентов ФП, как правило, тяжелые и очень часто приводят к смерти (20%) и инвалидности (60%) [7]. Многие такие случаи можно предотвратить с помощью соответствующей антитромботической терапии [8, 9].

Общепринято в лечении ФП использовать две основных концепции: контроль симптомов и снижение риска развития инсульта с применением антикоагулянтной терапии. Независимо от назначе-

ния антиаритмических препаратов для поддержания ритма или частоты должна использоваться терапия, направленная на предотвращение тромбоэмболических осложнений.

Вследствие этого при выборе любой стратегии менеджмента мерцательной аритмии обязательно проводится профилактика тромбоэмболических осложнений. Известно, что скорректированная доза варфарина снижает риск инсультов почти на 60%. Ацетилсалициловая кислота является менее эффективным средством, чем варфарин, но тоже может снизить риск инсульта на 20% [10]. Таким образом, использование не прямых антикоагулянтов является стандартным методом лечения пациентов с мерцательной аритмией. Но при применении варфарина неизбежно возникает ряд проблем, связанных с подбо-



ром доз и мониторингом эффекта. Требуемая интенсивность антикоагуляции состоит в балансе между предупреждением ишемического инсульта и возможностью избежать геморрагических осложнений. Варфарин как лекарственный препарат, в силу особенностей фармакодинамики и фармакокинетики, предполагает сложную систему ведения больного, сводящуюся к необходимости постоянно удерживать и контролировать МНО. Считается, что максимальная защита от ишемического инсульта при мерцательной аритмии достигается при уровне МНО от 2 до 3, но процесс поддержания этого уровня в случае с использованием варфарина непрост [11-13]. Из-за трудностей применения довольно часто врачи не назначают варфарин больным с мерцательной аритмией, которым необходима длительная антикоагулянтная терапия.

Итак, последние 60 лет варфарин был краеугольным камнем в профилактике инсульта при мерцательной аритмии, несмотря на очевидные ограничения, включающие необходимость частого контроля и постоянного учета значимого лекарственного взаимодействия, что делало его далеко не идеальным антикоагулянтом. Продолжительный поиск безопасных, эффективных препаратов с предсказуемым фармакокинетическим профилем привел к появлению нового поколения антикоагулянтов [14]. В последние годы появилась целая группа новых антикоагулянтов, потенциально способных решить проблему антикоагулянтной терапии у больных с мерцательной аритмией. Доказано, что новое поколение оральных антикоагулянтов помогает лучше варфарина сократить риск инсультов у пациентов с фибрилляцией предсердий, при этом новые антикоагулянты более просты в применении, не взаимодействуют с пищей и алкоголем, не требуют контроля МНО [15].

В последние годы появилось несколько новых пероральных антикоагулянтов антагонистов тром-

бина и фактора Ха – дабигатран, ривароксабан, аписабан. Обнадеживающие результаты, полученные в крупномасштабных клинических испытаниях этих препаратов при сравнении с варфарином, позволили расширить имеющиеся терапевтические возможности для профилактики инсульта и системной эмболии в этой быстро растущей популяции пациентов [16].

Наиболее исследованной и известной альтернативой варфарину можно считать пероральный антикоагулянт Дабигатран, представленный под торговым названием Прадакса® (Boehringer Ingelheim). Дабигатрана этексилат (dabigatran etexilate) – это пролекарство, которое сывороточной эстеразой быстро трансформируется в дабигатран – сильный прямой ингибитор тромбина. Основными преимуществами дабигатрана является высокая эффективность, отсутствие необходимости лабораторного контроля, короткая продолжительность действия, а также ограниченное число факторов, влияющих на его действие (нет взаимодействия с пищей и алкоголем). К недостаткам дабигатрана по сравнению с варфарином можно отнести меньший опыт его использования, несколько худшую желудочно-кишечную переносимость и более высокую стоимость [17]. American Heart Association, одно из самых авторитетных медицинских обществ по вопросам сердечно-сосудистых заболеваний, рекомендовало новое лекарственное средство дабигатран к применению для профилактики инсульта при ФП. На основании результатов испытаний, Управление по продуктам питания и медикаментам США (FDA) в октябре 2010 г. утвердило дабигатран для предотвращения инсульта и системной эмболии у пациентов с фибрилляцией предсердий. Далее этот препарат стал применяться как альтернатива варфарину в большинстве стран, включая Казахстан.

К настоящему времени накоплен существенный опыт использования дабигатрана в Европе и Америке, од-

нако осведомленность отечественных врачей относительно данного препарата остается недостаточной и настоящее сообщение представляет собой попытку в определенной степени исправить ситуацию.

При написании данного обзора литературы запрос формировался по следующим ключевым словам: Dabigatran AND Atrial Fibrillation. Тип статьи: Clinical Trial; Meta-Analysis; Practice Guideline; Randomized Controlled Trial; Systematic Reviews. Найдено 393 ссылки по базам данных MedLine, PubMed до июня 2012 года. Считаем необходимым указать, что среди найденных ссылок 53 соответствовали запросу «dabigatran versus warfarin» и все они без противоречий констатировали преимущество дабигатрана перед варфарином. Анализировались результаты наиболее крупных исследований и ниже приведено их краткое описание.

На протяжении последних 60 лет стандартом профилактики инсульта у больных с ФП являлись антагонисты витамина К, например, варфарин. Несмотря на эффективность варфарина, у препарата много ограничений к применению, например необходимость постоянного контроля МНО, взаимодействие с продуктами питания и лекарственными препаратами [18], в результате чего только половина пациентов, нуждающихся в лечении, получают варфарин [19], и менее чем у 50% из них удается поддерживать МНО в терапевтическом диапазоне [20].

Ситуация с предупреждением инсультов и системных эмболий при ФП принципиально изменилась в последние несколько лет с появлением уникального лекарственного средства дабигатрана этексилат (Прадакса®). Именно этому препарату посвящено наибольшее количество публикаций.

Среди имеющихся сообщений выделяется объемом и качеством многоцентровое исследование RELY (Randomized Evaluation of Long Term Anticoagulant Therapy), результаты которого являются главными аргументами в принятии решения о

КЛУБ КАРДИОЛОГОВ: ФИБРИЛЛЯЦИЯ ПРЕДСЕРДИЙ

выборе антикоагулянта при ФП [21, 22] Исследование было проведено в 44 странах. В исследование были включены 18 113 больных с фибрилляцией предсердий, документированной на ЭКГ, и повышенным риском ишемического инсульта. Пациенты были рандомизированы в группы лечения дабигатраном в дозах 110 мг (n=6015) и 150 мг (n=6076), назначаемых 2 раза в сутки слепым способом, в сравнении с варфарином (n=6022), который назначался открытым способом. Международное нормализованное отношение (МНО) определялось не реже 1 раза в месяц и поддерживалось в пределах 2,0-3,0. Исследование было спланировано по принципу «non-inferiority», т.е. количество пациентов и предполагаемая частота развития конечных точек были достаточными для доказательства того, что дабигатран как минимум столь же эффективен и безопасен, как варфарин. Медиана времени наблюдения составила 2 года. Первичной конечной точкой исследования было появление инсульта или си-

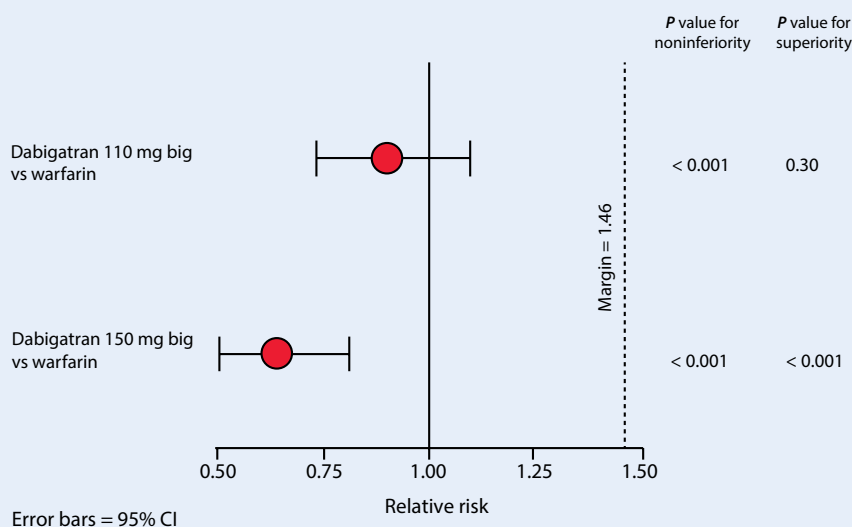


Рисунок 1. Комбинированный риск инсультов и системных эмболий при использовании дабигатрана и варфарина [23]

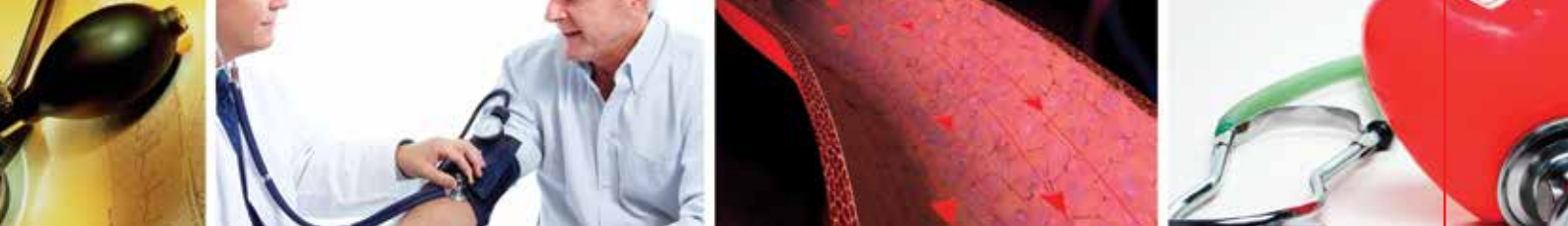
стемной эмболии. Первичным суммарным показателем отдаленного результата была частота инсульта, системной или легочной эмболии, инфаркта миокарда, смерти и крупных кровотечений. Вторичными конечными точками были частота инсульта, системной эмболии и смерти. Учитывались также другие

отдаленные исходы: инфаркт миокарда, тромбоэмболия легких, транзиторная ишемическая атака мозга, частота госпитализаций. Результаты исследования показали, что при применении дабигатрана в дозе 150 мг дважды в сутки инсульты и системные эмболии (первичная конечная точка) наблюдались досто-

Таблица 1. Основные результаты исследования RE-LY

Исходы	Варфарин с целевым МНО 2-3	Дабигатран 150 мг 2 раза/сут	p (в сравнении с варфарином)
Эффективность			
Инсульт или системная (артериальная) тромбоэмболия в %	1,69	1,11 (ОР -34%)	<0,001
Инсульт, %	1,57	1,01 (ОР -36%)	<0,001
— геморрагический	0,38	0,12 (ОР -69%)	<0,001
— ишемический, или неклассифицированный	1,20	0,92 (ОР -24%)	0,03
Инфаркт миокарда	0,64	0,81	0,07
Крупное кровотечение, %	3,36	3,11 (ОР -20%)	0,003
— внутричерепное	0,74	0,30 (ОР -60%)	<0,001
— угрожающее жизни	1,80	—1,45 (ОР -19%)	<0,05
— желудочно-кишечное	1,02	1,51 (ОР +50%)	<0,001
Боль/дискомфорт в животе, диспепсия, %	5,8	11,3	<0,001
Совокупный эффект			
Сумма случаев инсульта, системной тромбоэмболии, %	7,64	6,91 (ОР -9%)	0,04

Указана частота событий в год; ОР — относительный риск



верно реже, чем при использовании хорошо контролируемой терапии варфарином (1,11%/год против 1,69%/год, соответственно; $p < 0,001$). В этом режиме дозирования дабигатран способствовал достоверно более выраженному снижению частоты всех видов инсульта (1,01%/год против 1,57%/год в группе варфарина, $p < 0,001$) и, в частности, снижению частоты геморрагического инсульта (0,10%/год против 0,38%/год на фоне варфарина, $p < 0,001$). Частота больших кровотечений оказалась сопоставимой в обеих группах (3,11%/год в группе дабигатрана и 3,36%/год в группе варфарина, $p = 0,31$). Более наглядно эти сведения представлены в таблице 1 и рисунках 1 и 2.

Отдельного рассмотрения заслуживает вопрос о частоте фатальных внутричерепных кровоизлияний на фоне применения дабигатрана и варфарина. Установлено, что снижение риска обеспечивает использование дабигатрана 150 мг и 110 мг ($N = 13$ и $N = 11$, соответственно) по сравнению с применением варфарина ($N = 32$, $p < 0,01$ для обоих) [24].

Важные результаты исследования RE-LY касаются сравнительной частоты инфаркта миокарда при использовании варфарина и дабигатрана. На возможность увеличения частоты инфарктов при применении дабигатрана по сравнению с варфарином обратили внимание

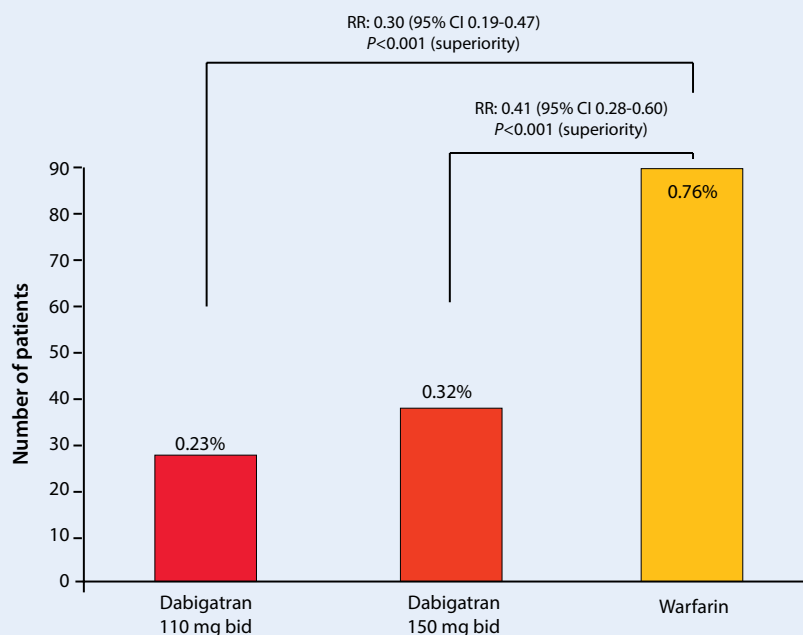


Рисунок 2. Частота интракраниальных кровотечений [23]

авторы мета-анализа К. Uchino и соавт. [25]. Неожиданным результатом RE-LY2 явилось увеличение количества инфарктов на 38% при использовании дабигатрана этексилата (150 мг). После данной публикации исследователи, участники RE-LY, по согласованию с FDA перепроверили значения данных первичной и вторичной эффективности и безопасности. Ретроспективная переоценка неизвестных сосудистых событий позволила определить 32 случая ранее недиагностированных инфарктов, 28 из которых (87,5%) были клинически

«немыми» (безболевыми), с наличием патологической волны Q на рутинной электрокардиографии. После включения в анализ этих данных, частота инфаркта миокарда при использовании дабигатрана остается выше на 27% по сравнению с варфарином, но это различие уже не достигает статистической значимости, а следовательно, общие выводы о преимуществе дабигатрана остались без изменений [26, 27].

В целом, многочисленные статистические данные анализа на базе данных RE-LY позволили сделать следующие выводы [28]:

Таблица 2. Эффекты новых антикоагулянтов (дабигатран, ривароксабан, апиксабан) в сравнении с эффектом варфарина у пациентов с фибрилляцией предсердий

Конечные точки	Относительный риск	(95% доверительный интервал)
Все случаи инсульта и системной эмболии	0.78	(0.67, 0.92)
Ишемический и недифференцированный инсульт	0.87	(0.77, 0.99)
Геморрагический инсульт	0.45	(0.31, 0.68)
Общая смертность	0.88	(0.82, 0.95)
Сосудистая смертность	0.87	(0.77, 0.98)
Инфаркт миокарда	0.96	(0.73, 1.26)
Большие кровотечения	0.88	(0.71, 1.09)
Внутричерепные кровотечения	0.49	(0.36, 0.66)
Желудочно-кишечные кровотечения	1.25	(0.91, 1.72)

КЛУБ КАРДИОЛОГОВ: ФИБРИЛЛЯЦИЯ ПРЕДСЕРДИЙ

- применение дабигатрана этексилата в дозе 150 мг 2 р/сут предупреждало развитие инсульта, связанного с ФП, в трех случаях из четырех; предупреждало на 35% больше инсультов, чем стандартно применяемый варфарин;
- при применении дабигатрана этексилата в дозе 110 мг 2 р/сут показатели сокращения числа инсультов были сопоставимы с показателями при приеме варфарина;
- при применении дабигатрана этексилата в дозе 150 мг 2 р/сут риск кровоизлияния в мозг (риск внутричерепных кровотечений), распространенного и угрожающего жизни побочного действия варфарина, был почти на 60 % (на 59%) ниже, по сравнению с риском при приеме варфарина;
- при применении дабигатрана этексилата в дозе 150 мг 2 р/сут снижался риск сосудистой смерти, например риск смерти от инсульта.

Преимущества дабигатрана перед варфарином по эффективности предупреждения инсультов и системных эмболий вне зависимости от расы, национальности, половой принадлежности констатируются в большом количестве работ [29-35].

Последний из опубликованных мета-анализов рандомизированных контролируемых исследований и систематических обзоров по сравнению эффективности и безопасности при ФП дабигатрана и других препаратов нового поколения с варфарином появился в мае 2012 года [36]. Анализ включал результаты, полученные у 44 563 пациентов.

Как видно из таблицы 2, дабигатран и другие новые антикоагулянты в сравнении с варфарином снижали достоверно и существенно риск инсульта и системной эмболии, ишемического и геморрагического инсульта, снижали вероятность внутричерепных кровотечений, уменьшали смертность от всех причин и сосудистую смертность. При этом, использование новых анти-

коагулянтов сопровождается некоторым повышением риска развития желудочно-кишечных кровотечений на фоне снижения риска тяжелых кровотечений.

Важно, ввиду дискуссии о большей вероятности инфаркта миокарда при использовании дабигатрана по сравнению с варфарином [данные обработки исследования RE-LY,25], обратить внимание на отсутствие в данном мета-анализе факта повышения риска инфаркта миокарда. Вывод: преимущества дабигатрана перед варфарином можно считать доказанными.

Несомненный и объяснимый интерес представляют результаты сравнения новых антикоагулянтов между собой. В мае 2012 года появились результаты исследования, ставившего своей целью выполнение косвенного сравнительного анализа дабигатрана этексилата (2 дозы), ривароксабана и апиксабана. Авторы провели сопоставление относительной эффективности и безопасности каждого из этих препаратов между собой [37]. Косвенный сравнительный анализ был выполнен с использованием опубликованных данных исследований. В результате констатируется значительно более низкий риск инсульта и системной эмболии (26%) при использовании дабигатрана (150 мг дважды в день) по сравнению с ривароксабаном, при этом не было различий между ривароксабаном и низкой дозой дабигатрана (110 мг дважды в день). Не найдено существенных различий в профилактике инсульта и системной эмболии при сравнении дабигатрана (обе дозы) с апиксабаном. При учете результатов профилактики ишемического инсульта не было установлено никаких существенных различий между всеми новыми антикоагулянтами. Тяжелые кровотечения были реже при использовании апиксабана по сравнению с дабигатраном (150 мг дважды в сутки) - на 26% и ривароксабаном - на 34%, но не было различий с дабигатраном в низкой дозе (110 мг дважды в сутки). Не было никаких существенных различий

между апиксабаном и дабигатраном 110 мг два раза в день в конечных точках безопасности. По сравнению с ривароксабаном дабигатран (110 мг дважды в сутки) давал меньшее количество тяжелых кровотечений (на 23%) и внутричерепных кровотечений (на 54%). Не установлено никаких существенных различий в частоте инфаркта миокарда при использовании дабигатрана (обе дозы) и апиксабана. Несмотря на ограничения такого косвенного сравнительного исследования авторы считают, что нет глубоких значимых различий в эффективности между дабигатраном (обе дозы) и апиксабаном, а дабигатран (150 мг дважды) превосходил ривароксабан по влиянию на конечные точки эффективности. Безусловно, только прямое сравнение различных новых антикоагулянтов позволит получить полноценный ответ на вопрос о лидере по эффективности/безопасности среди новых препаратов для профилактики инсульта при ФП, но в настоящее время преимущества дабигатрана представляются очевидными.

Нет оснований не соглашаться с мнением А. Liew и соавт. [38], которые считают, что широкое применение нового антикоагулянта дабигатран у пациентов с фибрилляцией предсердий является важным шагом вперед в процессе снижения заболеваемости и смертности от кардиоэмболического инсульта. Значительное повышение уровня комплаентности при переходе от варфарина к дабигатрану [39] также делают новый препарат более целесообразным и привлекательным. Существует всесторонне обоснованная рекомендация [40] о незамедлительном включении препарата Дабигатран (Прадакса®) в больничные и национальные формуляры лекарственных средств. Появлением и широким применением дабигатрана ознаменована «новая эра» антикоагулянтной терапии фибрилляции предсердий [41, 42].

Список литературы находится в редакции

Клинический опыт применения цитопротектора триметазидин (Римекор) у лиц с коронарной патологией



Атарбаева В.Ш., Имантаева Г.М., Бердыханова Р.М., Пастухова Л.Г.,
Абдирова Т.М., Мухамеджанова М.Г., Бисенова С.К.
Алматинский государственный институт усовершенствования врачей МЗ РК, г. Алматы

Несмотря на значительные достижения в развитии медицинской науки и практики, в начале XXI века лечение ишемической болезни сердца (ИБС) остается одной из самых актуальных проблем современной кардиологии в связи с сохраняющейся высокой распространенностью, инвалидизацией и смертностью.

В мире широко внедряются ин-
тервенционные и хирургические
вмешательства, развиваются такие
перспективные направления, как
клеточная терапия и стимулиро-
вание неоангиогенеза, но в то же
время, традиционная медикамен-
тозная терапия по-прежнему оста-
ется одной из основополагающих
[1, 2].

Известно, что в основе ИБС
лежит дисбаланс между метаболи-
ческими потребностями миокар-
да и количеством притекающей к
нему крови. В связи с чем, действие
антиангинальных препаратов всех
основных групп (бета-адрено-
блокаторы, антагонисты кальция,
нитраты) основано на гемодина-
мической разгрузке миокарда и
максимально возможном улуч-
шении соотношения потребности
сердечной мышцы в кислороде и
его доставкой. Вместе с тем, чисто
возрастные особенности старею-
щего организма создают опреде-
ленные предпосылки к нарушению
метаболизма сердечной мышцы,
что предполагает применение при
ИБС миокардиальных цитопротек-
торов [3-6].

Успешным антиангинальным
лечением считается достижение
полного или почти полного устра-
нения приступов стенокардии и
возвращение к нормальной фи-
зической активности. Однако до-
стичь этой цели удастся далеко
не всегда, и почти в 30% случаев
больные продолжают предъявлять
жалобы на приступы болей [7-10].
Обоснованием комбинированной
терапии является предположение,
что подобное сочетание обеспе-
чит синергизм гемодинамических
эффектов, что приведет к сниже-
нию потребности миокарда в кис-
лороде, улучшению коронарного
кровоснабжения и возможному
уменьшению побочных эффектов
вследствие меньших дозировок ис-
пользуемых в комбинации препа-
ратов [11, 12].

В связи с вышеизложенным,
становится очевидной необходи-
мость применения принципиаль-
но иного подхода в лечении ИБС,
каким является кардиоцитопро-
текция, направленная на увеличе-
ние способности миокарда пере-
носить ишемию, при этом, не теряя
или быстро восстанавливая свою

функциональную активность.
В основе оптимизации энергети-
ческого метаболизма лежит спо-
собность кардиоцитопротекторов
стимулировать окисление глюко-
зы, как наиболее выгодный, с точ-
ки зрения экономии кислорода,
путь генерации энергии [13-15].
Одним из препаратов метаболи-
ческого, цитопротекторного дей-
ствия является триметазидин.
Установлено, что он селективно
угнетает митохондриальный фер-
мент – длинноцепочечную 3-ке-
то-ацил-КоА-тиолазу. Ингибируя
окисление жирных кислот, триме-
тазидин вызывает значительное
увеличение активности ключевого
фермента окисления глюкозы – пи-
руватдегидрогеназного комплекса.
Повышение скорости окисления
глюкозы улучшает сопряжение
процессов гликолиза и окисли-
тельного декарбоксилирования
[16-18].

Результаты многочисленных
клинических исследований свиде-
тельствуют о том, что триметази-
дин оказывает антиангинальный и
антиишемический эффект у боль-
ных ИБС, стабильной стенокар-

дией напряжения, обусловленный цитопротективными свойствами препарата, дополняющими гемодинамический механизм действия бета-адреноблокаторов и антагонистов кальция. Все это послужило основой для включения этого препарата в стандарт лечения данной категории пациентов.

Целью настоящего исследования явилось изучение влияния препарата «Римекор» на клинико-функциональные показатели у больных стабильной стенокардией напряжения.

Материал и методы исследования

Нами проведено исследование клинической эффективности триметазидина (препарат «Римекор» фармацевтической компании «STADA CIS») у больных ИБС, стенокардией напряжения, ФК 3 (по классификации Канадской коллегии кардиологов). Диагноз верифицирован на основании клинической картины, результатов ЭКГ, ЭхоКГ, нагрузочных проб, биохимического и общеклинического исследования.

В исследование включено на основе добровольного информированного согласия 45 больных, мужского и женского пола, в возрасте от 45 до 75 лет. Пациенты методом случайной выборки были разделены на 2 группы: основная (1 группа) – 25 человек, получавшие стандартную терапию (бета-адреноблокаторы, нитраты, иАПФ, статины, антиагреганты) + препарат «Римекор» по 20 мг 3 раза в день и контрольная (2 груп-

па) – 25 пациентов, получавшие только стандартную терапию. Наблюдение продолжалось в течение 3 месяцев.

Всем больным проводились следующие исследования: ЭКГ в 12 общепринятых стандартных отведениях. Для определения толерантности к физической нагрузке использовали ВЭМ-пробу, которая выполнялась на фоне отмены препаратов за 24 часа до исследования на велоэргометре с использованием методики непрерывной, ступенчато возрастающей нагрузки. В динамике рассчитывались следующие показатели ВЭМ-пробы: продолжительность нагрузки (Т), двойное произведение (ДП). Также пациентам проводилась ЭхоКГ: определяли фракцию выброса (ФВ), степень укорочения переднезаднего размера левого желудочка ($\Delta\%S$), конечно-систолические (КСР) и конечно-диастолические (КДР) размеры и объемы (КСО и КДО) левого желудочка (ЛЖ).

Переносимость препарата регистрировалась как хорошая при отсутствии побочных эффектов, удовлетворительная – при наличии побочных явлений, переходящих и не требовавших отмены препарата, неудовлетворительная – при возникновении побочных явлений, потребовавших отмены препарата.

Сроки исследования: исход и 3 месяца от начала терапии. Расчеты проводили на персональном компьютере с помощью пакета прикладных программ Microsoft Excell 2000 Professional.

Результаты собственных исследований

Учитывая антиишемическое действие триметазидина, исследовалось влияние терапии на частоту приступов стенокардии и потребление короткодействующих нитратов (табл. 1).

Как видно из таблицы 1, в обеих группах обследованных больных частота приступов стенокардии и количество принимаемых таблеток нитроглицерина достоверно уменьшились на фоне проводимой терапии. Следует отметить, что в основной группе частота приступов стенокардии через 3 месяца наблюдения была достоверно ниже, чем в контрольной, $p < 0,05$. Полученные результаты подтверждают данные литературы о необходимости проведения комплексной терапии больным со стабильной стенокардией, включающей наряду с антиангинальной цитопротекторную терапию.

Для оценки антиишемического действия Римекора проведена проба с физической нагрузкой (ВЭМ-проба) до лечения и через 3 месяца на фоне проводимой терапии (табл. 2).

В результате проведенных исследований установлено, что в обеих группах пациентов отмечается достоверный, по сравнению с исходными данными, прирост продолжительности выполнения физической нагрузки, двойного произведения, что свидетельствует об эффективности проводимой комплексной терапии. Однако следует отметить, что в группе больных, принимавших комплексную терапию, включающую цитопротектор «Римекор»,

Таблица 1. Динамика частоты ангинозных приступов и потребности в нитроглицерине

Группы наблюдения	Частота приступов стенокардии в неделю		Количество потребляемых таблеток нитроглицерина в неделю	
	до лечения	через 3 месяца лечения	до лечения	через 3 месяца лечения
Основная группа (n=25)	12,1 ± 0,4	3,1 ± 0,2*	9,7 ± 0,2	2,9 ± 0,3*
Контрольная группа (n=20)	11,9 ± 0,1	4,2 ± 0,3*	9,3 ± 0,5	3,8 ± 0,2*

Примечание: * $p < 0,05$ - в сравнении с исходными данными

Таблица 2. Динамика показателей ВЭМ-пробы

Группы наблюдения	Продолжительность физической нагрузки (мин.)		Двойное произведение	
	до лечения	через 3 месяца лечения	до лечения	через 3 месяца лечения
Основная группа (n=25)	7,3 ± 0,5	9,4 ± 0,7*	173,1 ± 2,2	205,1 ± 3,4*
Контрольная группа (n=20)	7,7 ± 0,2	8,8 ± 0,5*	176,4 ± 4,3	191,6 ± 5,6*

Примечание: * $p < 0,05$ – в сравнении с исходными данными

Таблица 3. ЭхоКГ – показатели в зависимости от проводимой терапии

Группы пациентов	Сроки обследования	Показатели ЭхоКГ			
		ФВ (%)	ΔS (%)	КСР (см)	КДР (см)
Основная группа n=25	Исходно	63,9 ± 1,8	31,5 ± 1,3	4,0 ± 0,3	5,7 ± 0,2
	Через 3 месяца	68,2 ± 1,5*	34,1 ± 1,2	3,2 ± 0,5*	4,6 ± 0,3*
Контрольная группа n=20	Исходно	65,3 ± 1,7	32,2 ± 1,5	4,2 ± 0,1	5,9 ± 0,4
	Через 3 месяца	66,4 ± 1,9	33,2 ± 1,3	3,7 ± 0,2	5,5 ± 0,3

Примечание: * $p < 0,05$ – в сравнении с исходными данными

отмечается более выраженная положительная динамика: двойное произведение через 3 месяца стало достоверно выше на 10%, по сравнению с контрольной группой ($p < 0,05$).

Следовательно, применение Римекора в комплексной терапии больных ИБС, стабильной стенокардией напряжения, ФК 3 способствует повышению толерантности к физической нагрузке.

Эхокардиографические показатели представлены в таблице 3. Результаты проведенного нами исследования показали, что основные показатели систолической и диастолической функций миокарда до лечения у пациентов обеих групп достоверно не различались, показатели сократительной и насосной функций зарегистрированы нормальными. В исследуемых группах КДО, КСО, КДР и КСР превышали нормальные показатели в 1,3 раза, ($p < 0,05$). Показатели КДО и КСО были повышенными по сравнению с нормой и составляли: КДО в 1-й группе – 142,1 ± 2,5 мл, во 2-й – 139,7 ± 3,1 мл, КСО в 1-й группе – 68,4 ± 2,7 мл, во 2-й – 65,4 ± 2,5 мл, КДР = 5,7 ± 0,2 см (в 1 группе), 5,9 ± 0,4 см – во 2-ой

группе. В отличие от контрольной группы у больных, получавших Римекор в составе комплексной терапии, отмечалось статистически достоверное обратное развитие процессов ремоделирования левого желудочка. Через 3 месяца лечения у пациентов обеих групп увеличилась ФВ, причем, в 1-й группе увеличение этого показателя было статистически достоверным ($p < 0,05$).

В ходе лечения больных Римекором переносимость препарата отмечалась как хорошая, побочных эффектов не наблюдалось, не было случаев отмены препарата. Римекор открывает дополнительные терапевтические возможности фармакотерапии ИБС. Благодаря оригинальному механизму действия, направленному на оптимизацию энергетического метаболизма миокарда, данный препарат можно считать препаратом выбора в комбинированной терапии, применяемым для потенцирования антиангинального эффекта последнего при лечении ИБС.

Выводы

Римекор – высокоэффективный лекарственный препарат для

лечения стабильной стенокардии, способствующий усилению антиангинального эффекта, уменьшению количества потребляемых таблеток нитроглицерина и повышению толерантности к физической нагрузке.

Римекор может применяться в комплексе с антиангинальными средствами (нитратами, β -адреноблокаторами, ингибиторами АПФ, статинами, антиагрегантами), потенцируя их действие.

Применение Римекора способствует обратному процессу развития ремоделирования миокарда левого желудочка, повышению фракции выброса.

Переносимость препарата хорошая, побочных эффектов не наблюдалось.

Назначение Римекора в комбинации с другими антиангинальными препаратами обеспечивает дополнительный терапевтический эффект у больных с ИБС, не изменяя гемодинамические показатели и не повышая риск развития побочных эффектов.

Список литературы находится в редакции

РИМЕКОР

МНН: триметазидин



Показания к применению

- ♥ ишемическая болезнь сердца: профилактика приступов стенокардии (в комплексной терапии)
- ♥ хориоретинальные сосудистые нарушения
- ♥ головокружения сосудистого происхождения
- ♥ кохлео-вестибулярные нарушения ишемической природы (шум в ушах, нарушение слуха)

Способ применения и дозы

Внутрь, во время еды. Рекомендуемый режим дозирования – 2-3 таблетки (40-60 мг) в сутки, в 2-3 приема. Максимальная разовая доза – 1 таблетка Римекоора (что соответствует 20 мг триметазидина). Максимальная суточная доза – 3 таблетки (что соответствует 60 мг триметазидина). Длительность лечения определяется врачом и зависит от характера заболевания, достигнутого эффекта и переносимости препарата. При необходимости схема лечения может быть пересмотрена через 3 месяца.

Противопоказания

- ♥ повышенная чувствительность к какому-либо компоненту препарата
- ♥ почечная недостаточность (клиренс креатинина ниже 15 мл/мин)
- ♥ выраженные нарушения функции печени
- ♥ беременность
- ♥ период лактации
- ♥ детский и подростковый возраст до 18 лет

Особые указания

Препарат не предназначен для купирования приступов стенокардии. На фоне лечения препаратом у больных с ишемической болезнью сердца происходит существенное уменьшение суточной потребности в нитратах.

Применение в педиатрии

Эффективность и безопасность применения препарата у детей и подростков до 18 лет не установлены. Особенности влияния лекарственного препарата на способность управлять автомобилем или потенциально опасными механизмами. Не влияет.

Условия отпуска:

По рецепту.

Перед применением внимательно изучите инструкцию.

Представительство ОАО
«Нижегородский химико - фармацевтический
завод» в РК г. Алматы, мкр. Хан Танири, 55 Б.
тел. 269-16-23, 269-16-33

РК-ЛС-5-№ 014559 от 18 сентября 2009 г.
Разрешение № 3099 от 25.07.2011г.

STADA

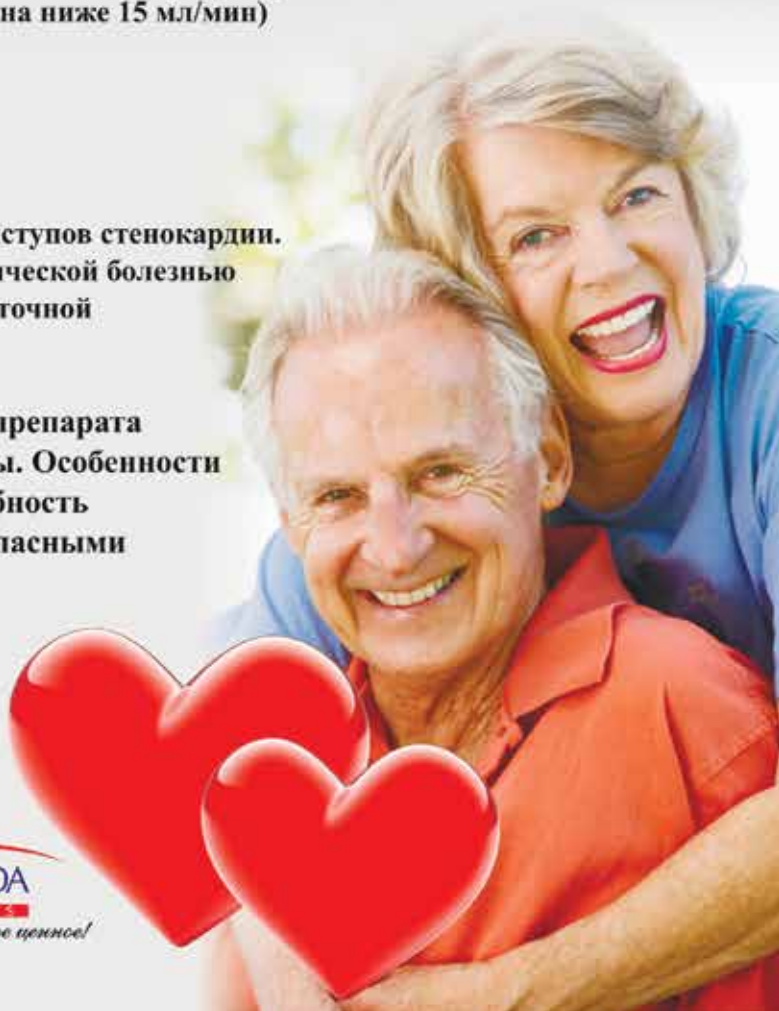
Сохраняя самое ценное!

Побочные действия

- ♥ аллергические реакции (кожный зуд)
- ♥ гастралгия, тошнота, рвота
- ♥ головная боль

Лекарственные взаимодействия

Нет сведений.



Алгоритм ведения больных с хронической ИБС

Программа обследования для диагностики стенокардии

Обязательные исследования

- ♥ Жалобы, анамнез, клинический осмотр
- ♥ Измерение АД
- ♥ Лабораторные исследования: общий анализ крови, определение уровней глюкозы крови, ОХС, триглицеридов, калия, натрия, креатинина, АЛТ, АСТ, билирубина
- ♥ ЭКГ 12 отведений ЭхоКГ
- ♥ Рентгенография ОГК
- ♥ Тест с дозированной физической нагрузкой (ВЭМ или тредмил)

Дополнительные исследования

1. Коагулограмма
2. Суточное мониторирование ЭКГ
3. ЛПНП, ЛПВП
4. Коронарография у пациентов группы высокого риска
5. Провоцирующая коронарный вазоспазм проба с эргометрином, другие фармакологические пробы
6. Стресс-ЭхоКГ с добутамином или дипиридамолом



Вторичная профилактика и лечение больных с ИБС

Курение

Полное прекращение курения. Избегать пассивного курения

Артериальное давление (АД)

Целевой уровень – <140/90 мм рт. ст. или <130/80 мм рт. ст. при сахарном диабете и хроническом заболевании почек или 120/75 мм рт. ст. при протеинурии.

Для всех пациентов:

- ♥ начать /продолжить меры по изменению образа жизни: контроль за массой тела, увеличение физической активности, контроль за употреблением алкоголя, ограничение потребления поваренной соли;
- ♥ увеличить употребление свежих фруктов, овощей, молочных продуктов с низким содержанием жира.

Для пациентов с АД выше целевого:

добавить по переносимости антигипертензивные средства для достижения целевых уровней АД:

- ♥ β-адреноблокаторы
- ♥ тиазидные или тиазидоподобные диуретики
- ♥ ингибиторы АПФ
- ♥ антагонисты кальция пролонгированного действия
- ♥ антагонисты рецепторов ангиотензина II

Метаболическая терапия

Метаболические препараты (триметазидин – Римекор) могут использоваться как дополнительная терапия или как альтернатива при непереносимости рекомендованных лекарственных препаратов.

Метаболические нарушения в практике кардиолога: ожирение, метаболический синдром и сахарный диабет



Мамедов М.Н.

ФГБУ «Государственный научно-исследовательский центр профилактической медицины» Минздрава РФ, г. Москва

Метаболический синдром (МС)

В настоящее время МС представляется актуальной медико-социальной проблемой. Это обусловлено высокой распространенностью МС в общей популяции, до 14-24%. А также тем фактом, что наличие МС ускоряет прогрессирование атеросклероза и развитие сердечно-сосудистых заболеваний [1].

Компонентами МС являются абдоминально-висцеральное ожирение, инсулинорезистентность (ИР), гиперинсулинемия, дислипидемия, артериальная гипертензия, нарушение толерантности к глюкозе, микроальбуминурия и некоторые другие [2].

Гиперинсулинемия

Гиперинсулинемия развивается в ответ на инсулинорезистентность. При МС повышаются уровни базального и постпрандиального инсулина. Инсулин способствует пролиферации и миграции гладкомышечных клеток сосудистой стенки, а также развитию ожирения. Эти процессы приводят к развитию атеросклероза [3].

Гиперинсулинемия сопровождается повышенным риском

сердечно-сосудистых заболеваний. Основную роль в развитии атеросклеротической бляшки играют изменения клеточного метаболизма холестерина. Увеличивается клеточное поглощение холестерина за счет увеличения числа рецепторов к холестерину ЛПНП на клеточной мембране. В то же время инсулин повышает скорость синтеза холестерина. Наряду с этим происходит угнетение процесса удаления холестерина с помощью ЛПВП [4, 5].

Дислипидемия

Гиперинсулинемия способствует развитию атерогенной дислипидемии, для которой характерны гипертриглицеридемия, повышение содержания холестерина липопротеидов низкой плотности, снижение концентрации ХС липопротеидов высокой плотности. Длительная гипертриглицеридемия при наличии ИР является значимым фактором риска развития раннего атеросклероза вследствие нарушения эндотелийзависимой вазодилатации и наличия оксидативного стресса [6].

Ожирение

Ожирение играет определен-

ную роль в патогенезе метаболических нарушений. Риск развития метаболических нарушений и заболеваний в значительной степени определяется особенностями отложения жировой ткани в организме [7, 8].

Большую опасность представляет центральный тип ожирения с преимущественным отложением жира в абдоминальной области. Отмечается частое сочетание висцерального ожирения, нарушений углеводного, липидного обмена и АГ, что обусловлено наличием тесной патогенетической связи между ними.

В 1947 г. Vague J. выделил два типа ожирения на основании топографии жировой ткани – андроидный и гиноидный, и показал, что у лиц с андроидным (абдоминальным) типом ожирения (АО) чаще развивается сахарный диабет, артериальная гипертензия и сердечно-сосудистые заболевания [2].

В настоящее время АО рассматривается самостоятельным фактором риска дислипидемии, нарушений углеводного обмена и свертывающей системы крови, причем независимо от степени выраженности общего ожирения.

Абдоминальная жировая ткань кроме роли энергетического депо выполняет функцию самостоятельного эндокринного органа. В адипоцитах синтезируются гормоны и другие биологически активные вещества, к числу которых относятся лептин, резистин, адипонектин, фактор некроза опухоли- α , интерлейкины, ингибитор активатора плазмина-гена-1 и ангиотензин [9].

Клиническая картина

Метаболический синдром полисимптомное состояние. Жалобы пациентов зависят от наличия и выраженности клинических компонентов. К частым симптомам относят головные боли на фоне АГ, слабость, быструю утомляемость, одышку при небольшой физической нагрузке, загрудинные боли. У пациентов с МС наблюдается повышенный аппетит, избыточный вес; при наличии диабета отмечается сухость во рту, жажда, полиурия. Типичен висцеральный (абдоминальный) тип ожирения [7-9].

Диагноз

Согласно критериям, которые были представлены в апреле 2005 г. на Международном конгрессе по предиабету и метаболическому синдрому в Берлине новой позицией стало утверждение АО как основного критерия диагностики МС с изменением следующих параметров:

- окружность талии (<94 см для мужчин, <80 см для женщин) для европейцев
- в сочетании с двумя и более перечисленными ниже нарушениями:
- ХС ЛПВП (<1,0 ммоль/л для мужчин, <1,3 ммоль/л для женщин)
- АД > САД 140 и/или ДАД 90 мм рт. ст.,
- триглицериды > 1,7 ммоль/л,
- гипергликемии натощак (>5,6 ммоль/л) [10].

Дополнительными нарушениями при МС являются следующие:

- нарушение толерантности к глюкозе (через 2 часа после приема 75 г сахара уровень глюкозы 7,8-11,1 ммоль/л, при этом натощак уровень глюкозы может составить <7,0 ммоль/л) или диагностированный в прошлом СД 2 типа,
- общий ХС > 5,0 ммоль/л и/или ХС ЛНП >3,0 ммоль/л
- фибриноген > 300 мг/дл,
- мочевая кислота > 480 мкмоль/л,
- альбуминурия > 20 мг/сут [2].

Дополнительное обследование включает: ЭКГ, эхокардиографию, доплер УЗИ сонных артерий, исследование глазного дна, денситометрию костей, КТ исследование абдоминального жира [10-12].

Лечение метаболического синдрома

Основная цель терапии – максимальное снижение риска развития сердечно-сосудистых заболеваний и их осложнений. Первостепенную роль играют немедикаментозные методы модификация образа жизни, привычек питания, отказ от вредных привычек, физические тренировки [13, 14].

Пациентам с МС рекомендованы регулярные физические нагрузки – ходьба, плавание, велотренажер. Необходимы 4-5 занятий в неделю по 30-45 мин.

Необходимо соблюдение низкокалорийной диеты для снижения массы тела. Рекомендовано не более 25-35% жира от суточной калорийности рациона, холестерина менее 300-200 мг. Употребление соли не более 5 г в день. Уменьшение массы тела должно составлять не менее 10% от исходной массы. Доказано, что на каждый 1 кг уменьшения массы тела происходят положительные изменения в липидном профиле – концентрация общего ХС, ХС ЛПНП, триглицеридов уменьшается, а уровень ХС ЛПВП повышается.

Также снижение массы тела способствует лучшему контролю артериальной гипертензии [11, 12].

Только ограниченное количество больных с МС могут достичь положительных результатов самостоятельно, без дополнительной фармакотерапии. Важным направлением фармакотерапии является коррекция ИР [14, 15].

Для медикаментозного лечения пациентов с МС применяются различные группы препаратов: антигипертензивные препараты (ингибиторы АПФ, сартаны), препараты для коррекции инсулинорезистентности и гипергликемии (метформин, акарбоза), препараты для коррекции дислипидемии (статины, фибраты), и лекарства против ожирения (орлистат).

В настоящее время проводятся клинические исследования по эффективности и безопасности препаратов «полипилл» (в одной капсуле несколько действующих веществ).

Сахарный диабет – состояние, характеризующееся длительной гипергликемией, гиперинсулинемией, избытком свободных жирных кислот. Эти факторы, наряду с курением, АГ, дислипидемией, усугубляют риск сердечно-сосудистых заболеваний. При диабете увеличивается риск заболеваемости и смертности от ССЗ [16].

Проблема диагностики и лечения ИБС при СД представляет весьма актуальной.

Атеросклеротическое поражение при СД. У больных СД атеросклеротическое поражение артерий крупного, среднего и малого калибра проявляется в качестве диабетической макроангиопатии. Атеросклероз у пациентов с СД развивается раньше, чем у здоровых лиц, прогрессирует быстрее и течет злокачественнее, приводя к осложнениям [17].

Факторы риска ИБС при СД, это в первую очередь: повышенная концентрация холестерина ЛНПН, сниженная концентрация холестерина ЛПВП,

гипергликемия, гипертензия и курение. Еще одним независимым фактором риска ИБС при сахарном диабете является повышенная концентрация в крови С-реактивного белка. Повышение уровня СРБ (>3 мг/л) является предиктором смерти от ИБС независимо от других факторов риска. Гиперинсулинемия также считается независимым фактором риска ИБС у больных СД [18].

Выделяют пять механизмов патогенеза атеросклероза при СД: метаболический механизм, тромботический механизм, оксидативный стресс и гликозилирование, эндотелиальная дисфункция и воспаление. Злокачественное течение атеросклероза обусловлено гликированием липопротеидов и их перекисной модификации, и повышенная гиперкоагуляция; также значимую роль играет гипертриглицеридемия [19].

Клиническое проявление

В начальной стадии СД отмечается латентное течение атеросклероза. В этот период отмечаются изменения на биохимическом уровне. В плазме крови определяются изменения в липидном профиле – нарушение нормального соотношения: холестерина, его эфиров, ТГ, фосфолипидов. Их соотношение – индекс атерогенности – имеет большое клиническое значение в развитии и прогрессировании атеросклеротического процесса.

В клинической стадии диабетических макроангиопатий при СД наибольшее значение имеют ИБС, облитерирующий атеросклероз сосудов нижних конечностей и острые нарушения мозгового кровообращения [17,18, 20].

Преходящая ишемия миокарда проявляется у больных СД приступами стенокардии, а также случаями развития некроза участка миокарда – инфаркта. У лиц с СД имеется ряд особенностей течения ИБС. У пациентов с СД достаточно часто отмечаются без-

болевые формы ИБС и ИМ, что объясняется наличием диабетической нейропатии. У пациентов с СД ИМ развивается в 2-4 раза чаще, чем в общей популяции, и имеет осложненное, рецидивирующее течение. Поэтому у такой категории пациентов необходима настороженность в вопросе развития ОИМ – и регистрация ЭКГ при любых ухудшениях состояния. Также для выявления латентно протекающей безболевой ишемии сердечной мышцы целесообразно проведение мониторинга ЭКГ по Холтеру [20].

При атеросклерозе артерий нижних конечностей больные СД предъявляют жалобы на усталость, приступообразную боль, судороги в голени, которые проявляются во время нагрузки и проходят в покое. На более поздних стадиях пациенты начинают отмечать симптомы в покое в виде интенсивного жжения в стопе, нарушения чувствительности и движения. Атеросклероз сосудов нижних конечностей у больных СД встречается достаточно часто. Наиболее тяжелым клиническим проявлением атеросклероза артерий ног является синдром диабетической стопы, его ишемическая и нейроишемическая формы [21].

Медикаментозная терапия ИБС при СД включает как коррекцию факторов риска (гипергликемии и инсулинорезистентности, гипертензии, дислипидемии, так и непосредственное лечение проявлений ИБС [18].

Контроль гипергликемии, нормализация гликемии предотвращает развитие и прогрессирование микрососудистых осложнений СД: нефропатии и ретинопатии. Но не оказывает эффективного влияния на ИМ и сердечно-сосудистую смертность (макрососудистые осложнения диабета). Американская диабетическая ассоциация предложила следующие целевые значения показателей гликемии: глюкоза натощак в капиллярной

плазме – 5,0-7,2 ммоль/л, глюкоза через 2 ч после еды – менее 10 ммоль/л, гликированный гемоглобин – менее 7%, который является первичной целью гликемического контроля. Уменьшение инсулинорезистентности с помощью метформина достоверно снижает частоту макрососудистых осложнений диабета. Также благоприятные результаты показывает применение тиазолидиндионов, которые снижают инсулинорезистентность и тем самым оказывают гипогликемическое действие [19, 22].

Коррекция дислипидемии необходима как компонент первичной, так и вторичной профилактики ССЗ. Особенностью дислипидемии при СД является наличие гипертриглицеридемии, которая обуславливает содержание высокоатерогенных частиц в крови. Целевые значения показателей липидного обмена при СД составляют: ХС ЛПНП – менее 2,5 ммоль/л, ХС ЛПВП – более 1,0 ммоль/л, триглицериды – менее 1,7 ммоль/л. Препаратами выбора для коррекции дислипидемии при СД являются статины. Данная группа препаратов также положительно влияет на функции эндотелия, обладает антиоксидантными эффектами, и эффектом стабилизации атеросклеротической бляшки, подавлением тромбообразования, противовоспалительным действием. Фибраты также используются для уменьшения содержания триглицеридов в крови у пациентов с СД. Но они в меньшей степени, чем статины, снижают ХС ЛПНП [21].

Артериальная гипертония. Оптимальное АД у больных СД не должно превышать 130/80 мм рт. ст (согласно Американской диабетической ассоциации, 2006). Препаратами первого ряда при лечении АГ у таких пациентов являются ингибиторы АПФ, антагонисты рецепторов ангиотензина II, (β-блокаторы, диуретики и антагонисты кальция. И обязательно включаются

лечебные мероприятия по модификации образа жизни. Одним из важных направлений является применение антитромбоцитарных препаратов – прежде всего аспирина. При установленном диагнозе ИБС больные сахарным диабетом должны получать ингибиторы АПФ, аспирин, β -блокаторы и статины. В этом

случае ингибиторы АПФ назначают независимо от наличия гипертензии для снижения сердечно-сосудистого риска. Препаратами для лечения стенокардии являются β -блокаторы и нитраты. При резистентных формах стенокардии рекомендуются антагонисты кальция (предпочтительнее верапамил, дилтиазем) [21-24].

Таким образом, метаболические нарушения играют ключевую роль в развитии ССЗ, связанных с атеросклерозом. Своевременное выявление и лечение метаболического синдрома и сахарного диабета может значительно снизить смертность и осложнения, обусловленные ССЗ.

Список литературы

1. Чазова И.Е., Мычка В.Б. Метаболический синдром / Руководство по артериальной гипертензии под редакцией академика Е.И. Чазова, профессора И.Е. Чазовой М.: Медиа Медика. 2005: 399-401.
2. Мамедов М.Н. Компоненты метаболического синдрома у больных с артериальной гипертензией / М.Н. Мамедов, Н.В. Перова, В.А. Метельская и др. // Кардиология. 1997; Т. 37 (12): 37-41.
3. McFarlane S.I. Insulin resistance and cardiovascular disease / S. I. McFarlane, M. Banerij, J. R. Sowers // J. Clin. Endocrinol. Metab. 2001; 86: 713-718.
4. Перова Н.В., Метельская В.А., Оганов Р.Г. Патогенетические основы метаболического синдрома как состояния высокого риска атеросклеротических заболеваний//Международный медицинский журнал. 2001; Т. 7 (3): 6-10.
5. Мкртумян А.М. Метаболический синдром / А. М. Мкртумян // Справочник поликлинического врача. 2007. - № 8. - С. 30-35.
6. Kolovou G.D. Pathophysiology of dyslipidaemia in the metabolic syndrome / G. D. Kolovou, K. K. Anagnostopoulou, D. V. Cokkinos // Postgrad. Med. J. 2005; № 81: 358-366.
7. Haffner S.M. Obesity and the metabolic syndrome: the San Antonio Heart Study / S.M. Haffner // B r.J.Nutr. 2000; № 8.-Suppl. 1: 67-70.
8. Liberopoulos E.N. Diagnosis and management of the metabolic syndrome in obesity / E.N. Liberopoulos, D.P. Mikhailidis, M.S. Elisaf // Obes. Rev. 2005; V. 6 (4): 283-296.
9. Эндокринология. Национальное руководство. (ред. И.И. Дедов и др.) / М. ГЭОТАР-М: 2008: 1064 с.
10. Бутрова С.А. Метаболический синдром: патогенез, клиника, диагностика, подходы к лечению//Русский медицинский журнал. 2001; № 2: 56-60.
11. Национальные клинические рекомендации. Сборник/ Под.ред. Р.Г. Оганова. 3-е издание. М.: Изд-во «Силиця-Полиграф». 2010: 592 с.
12. Болезни сердца: Руководство для врачей / Под ред. Р. Г. Оганова, И. Г. Фоминой. М.: Литтерра. 2006: 1328 с. (Серия «Библиотека кардиолога России»).
13. Казека Г.Р. Метаболический синдром / Г.Р. Казека. Новосибирск: Талер-Пресс. 2002: 50 с.
14. Оганов Р.Т., Погосова Г.В. Современные стратегии профилактики и лечения сердечно-сосудистых заболеваний. // Кардиология. 2007; № 7: 4-9.
15. Daskalopoulou S.S., Mikhailidis D.P, Elisaf M. Prevention and treatment of the metabolic syndrome. Angiology 2004; 55 (6): 3145-52.
16. Лукьянчиков В.С., Зверева И.В. Патогенез и профилактика сосудистых осложнений при метаболическом синдроме и сахарном диабете 2 типа 2009; том 17 (10): 717-720.
17. Атеросклероз и коронарная болезнь сердца (пер. с англ.). Ред. V. Fuster et al. // М: Медицина. 2004: Т. 1-2.
18. Волков В.И., Серик С.А. Ишемическая болезнь сердца и сахарный диабет. «Здоровье Украины». 2007; 1: 7-8.
19. Киякбаев Г.К. Шелепин А.А. Эндокринология для кардиолога. / М. РУДН: 2005: 131 с.
20. Дифференциальная диагностика и лечение внутренних болезней: Руководство для врачей / Под общей редакцией Ф.И. Комарова. - Изд. 3-е. - Т.1. Болезни сердечно-сосудистой системы / Под ред. Е.Е.Гогина. - М.: Медицина. 2003: 576 с.
21. Болезни сердца и сосудов. Руководство Европейского общества кардиологов/ под ред. А. Джона Кэмма, Томаса Ф. Люшера, Патрика В. Серруиса; пер. с англ. под ред Е. В. Шляхто. М.: ГЭОТАР-Медиа. 2011: 1480 с.
22. Ройтберг Г.Е., Струтынский А.В. Внутренние болезни. Сердечнососудистая система. / Г.Е. Ройтберг, А.В. Струтынский М.: «Издательство БИНОМ». 2003: 856 с.

Влияние на дезагрегационную активность тромбоцитов оригинального и дженерического препаратов клопидогрела: результаты рандомизированного сравнительного перекрестного исследования

Якусевич В.В.¹, Петроченко А.С.¹, Симонов В.С.¹, Левшин Н.Ю.¹, Деев А.Д.²

¹ГБОУ ВПО Ярославская государственная медицинская академия

Минздравсоцразвития России, г. Ярославль

²ГНИЦПМ Минздравсоцразвития России, г. Москва

Агрегация тромбоцитов является отправной точкой процессов, завершающихся формированием тромба в резистивных сосудах. Термин «атеротромбоз» не включен в Международную классификацию болезней в качестве диагноза, но разделить понятия «атеросклероз» и «тромбоз» невозможно. Разрыв нестабильной атеросклеротической бляшки, адгезия и агрегация клеток крови, включение в процесс плазменных факторов свертывания и формирование тромба – это единый путь развития кардиоваскулярных катастроф [1, 2]. Конечными точками последних являются острый инфаркт миокарда, ишемический инсульт, критическая ишемия нижних конечностей, развитие хронической сердечной недостаточности, т.е. состояния, определяющие основные показатели смертности и инвалидизации во всем мире. В связи с этим антиагрегантная терапия играет важную роль как в первичной, так и в еще большей степени – во вторичной профилактике и лечении связанных с атеросклерозом заболеваний [3, 4].

Важной составляющей этой терапии, наряду с ацетилсалициловой кислотой (АСК), являются препараты тииенопиридиновой группы, к которым относится клопидогрел. Этот препарат на протяжении последнего десятилетия зарекомендовал себя в качестве высокоэффективного и достаточно безопасного лекарственного средства [5, 6]. При непереносимости АСК клопидогрел выступает в качестве ее альтернативы, а у пациентов группы крайне высокого сердечно-сосудистого риска – является существенным ее дополнением.

В современных рекомендациях по лечению больных, перенесших острый коронарный синдром, мозговой (ишемический) инсульт, эпизод критической ишемии нижних конечностей, назначение клопидогрела совместно с АСК предполагается на срок не менее 12 мес [4, 7, 8]. Также в некоторых случаях предусмотрено удвоение первой нагрузочной и последующей поддерживающей доз препарата для больных, перенесших хирургическую реваскуляризацию [9]. Следует, впрочем, отметить, что последняя точка зрения отнюдь

не бесспорна и в большинстве современных рекомендаций фигурирует только при условии приема такой дозы непосредственно перед вмешательством. Вместе с тем, несмотря на появление в последние годы сведений о генетически детерминированной рефрактерности ряда пациентов к клопидогрелу и внедрение в арсенал лечебных средств новых блокаторов P2Y₁₂-рецепторов прасутрела и тикагрелора, комбинация клопидогрел + АСК продолжает оставаться самой востребованной в терапии больных группы высокого риска.

При этом лечение оригинальным клопидогрелом связано со значительными материальными расходами, которые в большинстве случаев несет сам пациент.

По данным нашего опроса, проведенного у 138 больных, которые перенесли острый коронарный синдром, терапию клопидогрелом в течение рекомендуемых 12 мес получали только 22 (15,9%) из них. Основной причиной отказа от приема препарата была достаточно высокая его стоимость.

Результаты анализа лекарственных назначений терапевтов и кардиологов РФ, проведенного в 2009 г., еще более удручают: не более 5% пациентов с острым инфарктом миокарда в России получили комбинированную терапию АСК и клопидогрелом [10]. Выход из создавшейся ситуации видится в использовании препаратов-дженериков [11]. Тенденция нарастания назначений копий инновационных лекарственных средств четко прослеживается во всем мире. В частности, в США, по данным Generic Pharmaceutical Association Group, доля назначений дженериков в общенациональном масштабе в 2011 г. достигла 78% при подсчете в миллионах упаковок. Такая экспансия воспроизведенных лекарственных средств позволила только за последнее десятилетие сэкономить в США 931 млрд долларов [12]. При этом речь идет только о качественных дженериках – препаратах с подтвержденной фармацевтической, фармакокинетической и терапевтической эквивалентностью оригиналу [13]. По мнению специалистов, последняя служит основой для правомерности замены оригинального препарата на дженерик, хотя обязательным условием для регистрации воспроизведенного препарата не является [14, 15]. Наиболее адекватным протоколом исследования фармакотерапевтической эквивалентности является рандомизированное перекрестное сравнение оригинального препарата с воспроизведенным. Поскольку сравнительные испытания в отличие от проспективных про-

водятся на небольших выборках, важно также определить наиболее значимые суррогатные конечные точки. Для сравнительного изучения дезагрегантов такой точкой, безусловно, станет уровень агрегации тромбоцитов, а конкретно для клопидогрела – агрегация, индуцированная активностью специфического АДФ-зависимого (АДФ – аденозиндифосфорная кислота) тромбоцитарного P2Y₁₂-рецептора. Определение агрегационной активности тромбоцитов, не рекомендуемое в рутинной практике, тем не менее тесно коррелирует с клиническими исходами, что было подтверждено результатами недавно опубликованного исследования GRAVITAS [16]. Следовательно, сопоставление таковой для двух антиагрегантов (оригинала и дженерика) позволяет с уверенностью судить об их взаимозаменяемости.

Цель исследования – изучение клинической эквивалентности (эффективность, безопасность и переносимость) оригинального и воспроизведенного препаратов клопидогрела у пациентов группы высокого риска развития сердечно-сосудистых осложнений.

Материалы и методы

Отбор пациентов в исследование проводился в исследовательском центре Ярославской клинической больницы скорой медицинской помощи по следующим критериям:

- подписанное информированное согласие на участие в исследовании;
- возраст старше 18 лет;
- стабильное состояние в течение 2 мес до включения в исследование и наличие показаний к применению клопидогрела (ишемическая болезнь сердца – ИБС, церебральный и периферический атеросклероз);
- для женщин – отрицательный тест на беременность и согласие придерживаться адекватных методов контрацепции.

К критериям исключения относились:

- тяжелая артериальная гипертензия (систолическое артериальное давление – САД > 180 мм рт.ст. и/или диастолическое артериальное давление – ДАД > 110 мм рт.ст.), не контролируемая приемом гипотензивных препаратов;
- наличие серьезных сопутствующих заболеваний, требующих активного медикаментозного лечения;
- эрозивно-язвенные поражения желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) в анамнезе;
- выраженные нарушения функций почек и печени;
- геморрагический синдром;
- известный авитаминоз К;
- отягощенный аллергологический анамнез, лекарственная непереносимость, повышенная чувствительность к компонентам изучаемых препаратов;
- прием более чем 10 ЕД алкоголя в неделю или анамнестические сведения об алкоголизме, наркомании, злоупотреблении лекарственными препаратами;
- участие в любых клинических испытаниях лекарственных препаратов в течение последних 30 дней;
- любые другие медицинские или хирургические состояния, которые, по мнению исследователей, противоречат критериям включения, увеличивают степень риска для больного, могут стать причиной досрочного прекращения его участия в исследовании или затруднят трактовку результатов последнего;
- беременность и период лактации.

После подписания информированного согласия, один экземпляр которого выдавался на руки пациенту, проводился скрининг для уточнения соответствия больных критериям включения в исследование и исключения из него. Были отобраны 50 пациентов

(19 мужчин) с ИБС (стабильная стенокардия II-III функционального класса – ФК). Затем больные были рандомизированы в 2 группы методом конвертов. Пациенты 1-й группы после периода отмы-
вания, составлявшего не менее 10 дней, начинали прием дженерического препарата клопидогрела (плагрил – Dr. Reddy's, Индия) в дозе 75 мг ежедневно в утренние часы на протяжении 2 нед, после чего препарат заменялся на оригинальный (плавикс – Sanofi- Aventis, Франция) в аналогичной дозировке, принимаемый в течение следу-

ющих 2 нед. Больные 2-й группы принимали указанные препараты в обратной последовательности. Необходимо отметить, что период отмы-
вания соответствовал максимальной продолжительности жизни тромбоцитов. Он понадобился только 36 (72%) больным, регулярно принимающим АСК (n=35) и клопидогрел (n=1). В связи с тем что один из пациентов, начавший курс лечения клопидогрелом, не завершил его из-за развития не-
желательного явления, в группу плагрила был добавлен еще один больной. Заслепление исследова-

ния проводилось следующим образом: клиническое наблюдение и выдачу препаратов осуществляли врачи-исследователи кардиологической клиники, зашифрованные образцы крови обрабатывались в независимой лаборатории центра тромбозов, а статистическая обработка результатов проводилась в отделе биостатистики ГНИЦ ПМ Минздравсоцразвития России.

В ходе посещения больными центра на каждом визите выполнялись процедуры, указанные в табл. 1.

По истечении 4 нед терапии пациентам предлагалось продол-

Таблица 1. Выполнение процедур на визитах

Процедура	Визит «-7 дней» (скрининг)	Первый курс терапии		Второй курс терапии	
		визит 0 (рандомизация)	визит 2 нед (завершение лечения первым препаратом)	визит 4 нед (завершение лечения)	визит «follow-up» (контакт на 5-й неделе; завершение исследования)
Подписание информированного согласия	+				
Анамнез	+				
Учет антитромботической терапии	+				
Учет сопутствующей терапии	+	+	+	+	
Физикальный осмотр, общий анализ крови, анализ мочи на скрытую кровь	+	+	+	+	
Тест на беременность		+			
Измерение роста, массы тела	+				
Измерение АД и ЧСС	+	+	+	+	
Анализ крови на агрегацию тромбоцитов		+	+	+	
ЭКГ	+				
Выдача исследуемых препаратов		+	+		
Оценка комплаенса			+	+	
Возврат исследуемых препаратов			+	+	
Учет нежелательных явлений		+	+	+	+

Примечание. АД — артериальное давление, ЧСС — частота сердечных сокращений, ЭКГ — электрокардиография.

жить прием препаратов, а через 5 нед после начала лечения проводился телефонный контакт для выявления возможных нежелательных реакций.

Как отмечалось выше, основным изучаемым параметром была агрегация тромбоцитов. Для контроля эффективности назначения блокаторов АДФ-рецепторов тромбоцитов (P2Y₁₂) использовали способ оптической агрегатометрии богатой тромбоцитами плазмы (platelets rich plasma – PRP) по методике Борна.

Исследование проводилось на оптическом двухканальном агрегометре Chronolog (США), определяющем степень изменения светопропускания инфракрасного луча PRP по мере развития агрегации после добавления к ней индуктора (спектрофотометрия с фиксированной длиной волны PRP при температуре 37°C, метод Борна) с помощью программного обеспечения AGGRO/LINK 5.2.3. В качестве индуктора агрегации применяли АДФ – аденозин-5'-дифосфорная кислота динатриевая соль, м.м. 471,2 («Технология-Стандарт», Россия) в конечной концентрации при агрегатометрии 5 мкг/мл [17].

В норме после добавления индуктора к PRP развивается агрегация тромбоцитов, приводящая к изменению светопропускания плазмы, которое фиксируется прибором в режиме реального времени. Исходно светопропускание PRP принимается за 0%, бедной тромбоцитами плазмы (platelets poor plasma – PPP) – за 100%. Степень изменения светопропускания плазмы пропорциональна активности тромбоцитов пациента. Кровь больного забиралась в вакуумные системы с 3,8% раствором цитрата натрия в соотношении плазма/цитрат 9:1. Для получения PRP выполнялось центрифугирование полученной у пациента цельной крови при 100 g в течение 10 мин. После отбора из первичной пробирки PRP образец цельной крови пациента

Таблица 2. Результаты рандомизации

Показатель	1-я группа (n = 26)	2-я группа (n = 25)
Возраст, лет	68,2 ± 1,23	65,8 ± 1,25
Соотношение мужчины / женщины	9 / 17	10 / 15
ИБС (стенокардия II–III ФК), n	25	26
ЧСС, уд/мин	66,3 ± 1,61	68,5 ± 1,64
САД, мм рт. ст.	133,7 ± 2,5	135,4 ± 2,6
ДАД, мм рт. ст.	79,9 ± 1,9	83,4 ± 1,9
ИМТ, кг/м ²	28,3 ± 0,7	29,3 ± 0,7
Агрегация тромбоцитов (прирост светопропускания после добавления 5 мкг/мл АДФ, %)	52,8 ± 4,8	47,4 ± 4,9

Примечание. По всем показателям $p > 0,05$.

вновь центрифугировался при 2400 g в течение 20 мин, в результате чего получалась PPP.

Плазма переносилась в одноразовые кюветы агрегометра, в кювету с PRP добавлялась одноразовая магнитная мешалка (во время исследования вращается в магнитном поле с частотой 1200 об./мин). Перед исследованием образцы плазмы нагревали до температуры 37°C. Объем исследуемой плазмы составлял 500 мкл. Исследование проводили в течение 6 мин. Получаемые в режиме реального времени кривые изменения светопропускания после добавления АДФ к PRP выражались в процентах от исходного светопропускания PRP, учитывалась форма получаемых кривых – первая (обратимая) и вторая (необратимая) волны агрегации. После добавления АДФ к PRP и взаимодействия с АДФ-рецептором тромбоцитарной мембраны происходит активация частиц и опосредованное увеличение экспрессии рецепторов GPIIb/IIIa на мембране тромбоцитов, что в свою очередь приводит к усилению их взаимодействия между собой и развитию агрегации в кювете агрегометра. Таким образом, стимулирующее действие АДФ на тромбоциты и блокирующее действие на них препаратов клопидогрела реализуется

через один тип тромбоцитарных рецепторов (АДФ-рецепторы), поэтому степень агрегации тромбоцитов, индуцированной АДФ, напрямую зависит от выраженности эффекта принимаемого пациентом клопидогрела.

Ввод и редактирование данных и их статистический анализ осуществляли в системе SAS. Проводилось описание распределений переменных с помощью вычисления средних, стандартных отклонений и стандартных ошибок средних для непрерывных характеристик, а также частот и их ошибок для бинарных (двоичных) переменных. Для демонстрации успеха рандомизации применяли стандартные критерии сравнения: критерий Стьюдента и критерий χ^2 . Для демонстрации эффектов воздействия в ходе клинического испытания использовали модели дисперсионного анализа (ДА) с повторными измерениями с учетом статуса рандомизации, действующего препарата и индивидуума (случайные эффекты). Также применяли критерий Фишера и парный t-тест.

Результаты

Данные рандомизации отражены в табл. 2, из которой следует, что группы пациентов не различались по возрасту, гемоди-

намическим параметрам, индексу массы тела (ИМТ) и исходной агрегационной активности тромбоцитов. Контроль показателей гемодинамики в ходе исследования не выявил значимого колебания ЧСС и АД на протяжении всего периода наблюдения. Не менялась также сопутствующая терапия пациентов.

Основной изучаемый параметр – агрегационная активность тромбоцитов – выраженно снижалась после 2 нед лечения каждым из препаратов. Показатель прироста светопропускания после нагрузки крови пациентов АДФ для 1-й группы составил $22,5 \pm 3,8\%$ (исходно $52,8 \pm 4,8\%$; $p < 0,001$), а для 2-й группы – $20,6 \pm 3,0\%$ (исходно $47,4 \pm 4,9\%$; $p < 0,001$). Данные представлены на рис. 1. При этом как исходные, так и определяемые в конце второй недели показатели агрегации в группах достоверно не различались ($p = 0,22$ и $0,36$ соответственно).

На протяжении последующих 2 нед с переводом каждой группы больных на прием альтернативного препарата агрегация тромбоцитов практически оставалась неизменной, ее небольшое снижение в каждой из групп было недостоверным, и при завершении второго лечебного периода показатели АДФ-индуцированной агрегации (прироста светопропускания) в 1-й и 2-й группах определялись как $17,5 \pm 3,3$ и $15,4 \pm 3,3\%$ соответственно при $p = 0,34$ между группами (рис. 2). В 1-й группе у 2 пациентов снижения агрегации тромбоцитов после приема обоих препаратов не зарегистрировано. Также наблюдалось отсутствие снижения уровня агрегации через первые 2 нед лечения клопидогрелом (1 пациент в 1-й и 2 – во 2-й группе), при этом отмечался адекватный ответ в последующие 2 нед.

В ходе исследования у 2 больных (по 1 из каждой группы) было выявлено нежелательное явление – печеночная колика. Пациент 1-й группы прекратил прием препарата в связи с развитием данного нежелательного явления. Больной

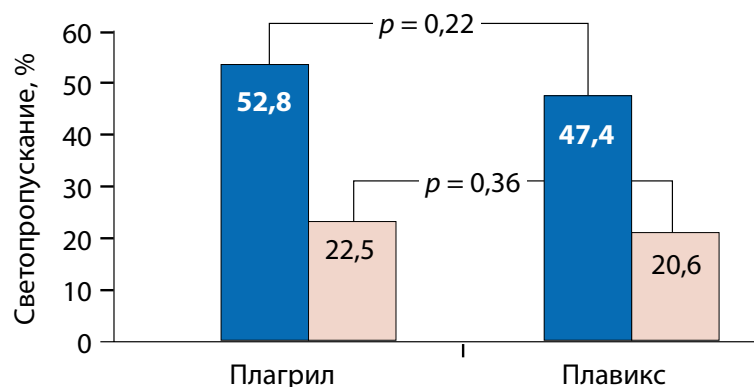


Рисунок 1. Влияние клопидогрела производства Dr.Reddy's и оригинального клопидогрела на агрегацию тромбоцитов, индуцированную 5 мкМ АДФ у больных ($n = 50$; $p < 0,001$ для каждого препарата) в сравнении с исходным значением

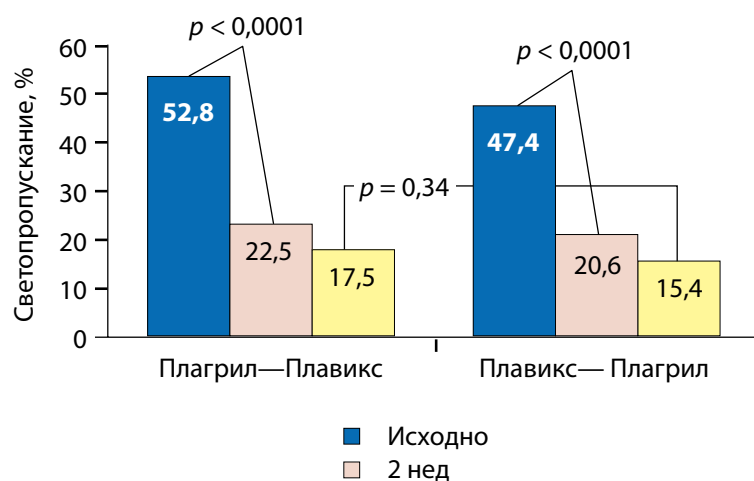


Рисунок 2. Влияние оригинального и воспроизведенного компанией Dr.Reddy's клопидогрела на агрегацию тромбоцитов, индуцированную 5 мкМ АДФ, при последовательном назначении препаратов в 2 группах больных ИБС

2-й группы прием препарата не прерывал. В обоих случаях нежелательное явление было связано с заболеваниями, имеющимися у пациентов в анамнезе. При проведении телефонных опросов через неделю после завершения исследования других нежелательных явлений не установлено.

Обсуждение

Клопидогрел остается основным препаратом, дополняющим или заменяющим традиционную антиагрегантную терапию АСК у пациентов группы высокого сердечно-сосудистого риска [4, 18], несмотря на появление в последнее время новых лекарственных средств, блокирующих P2Y₁₂-рецепторы (prasugrel, ticagrelor). В нашей работе сравнительное изучение

двух препаратов клопидогрела проводилось на модели стабильно протекающей ИБС. Это позволило минимизировать изменения в сопутствующей терапии на протяжении достаточно короткого периода исследования. Последний определялся относительно короткой продолжительностью жизни тромбоцитов (7-10 дней), и, таким образом, достигнутый за 2 нед регулярного приема лекарственного препарата антиагрегантный эффект оказывался достаточным для оценки.

Рост требований к качеству препаратов-дженериков вызван неуклонным расширением практики их назначения [19]. В настоящее время для регистрации воспроизведенного препарата и включения его в арсенал лекарств, разрешенных к применению,

Таблица 3. Средняя цена дженериков клопидогрела в аптеках Ярославля на 11.11.2011 г.

Препарат-дженерик	Фирма-производитель	Цена, руб.
Зилт	KRKA	933
Клопидогрел	Канонфарма	697
Листаб	Сотекс	772
Лопирел	Актавис	703
Плагрил (№ 30)	Д-р Редди'с Лабораторис Лтд	281
Эгитромб	Эгис	929
Плавикс	Санофи-Авентис	3059

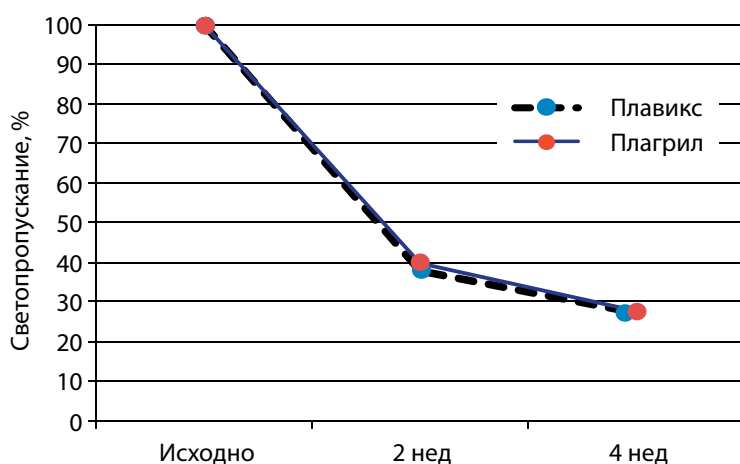


Рисунок 3. Влияние оригинального клопидогрела и клопидогрела производства компании Dr. Reddy's на агрегацию тромбоцитов, индуцированную 5 мкМ АДФ, при последовательном назначении препаратов в 2 группах больных ИБС

требуется подтверждение его фармацевтической и фармакокинетической эквивалентности оригинальному лекарственному средству. При этом считается, что оригиналу будут идентичны и терапевтические свойства дженерика. В то же время большинство исследователей в России и за рубежом придерживаются мнения, что сравнительные клинические испытания инновационных и воспроизведенных препаратов служат существенным дополнением двух первых параметров и позволяют более объективно судить о возможности замены оригинала его дженерической копией [20-23]. Такие исследования не носят характер длительных проспективных с определением твердых

конечных точек, поскольку их задача – установить соответствие сравниваемых лекарственных средств по легко определяемым суррогатным конечным точкам, которые демонстрировали бы равный терапевтический эффект оригинального и дженерического препаратов в небольших выборках. Тем не менее сравнительные исследования должны проводиться по всем правилам качественной клинической практики (GCP). Проследить эффективность и безопасность сравниваемых лекарств в двух или нескольких группах больных в один и тот же период времени, а также сравнить фармакодинамику двух препаратов последовательно в каждой из групп пациентов возможно в ран-

домизированном перекрестном сравнении, в идеале – слепом.

В нашей работе, проведенной по такому дизайну, изучена антиагрегантная сопоставимость оригинального клопидогрела и его дженерика (плагрил). Результаты, полученные нами, демонстрируют идентичность антиагрегантного эффекта этих препаратов. Принятая за 100% исходная агрегация тромбоцитов (прирост светопропускания) в каждой из групп идентично снижалась вне зависимости от последовательности приема двух форм клопидогрела (рис. 3). Поскольку действие оригинального клопидогрела на АДФ-индуцированную агрегацию тромбоцитов лежит в основе многократно подтвержденного позитивного влияния препарата на исходы сердечно-сосудистых заболеваний, с учетом полученных нами данных можно полагать, что препарат-дженерик оказывает такое же влияние.

Отмеченные нами единичные случаи неэффективности изучаемых препаратов, по-видимому, объясняются генотипическими особенностями некоторых больных, что согласуется с последними данными литературы о зависимости антиагрегантного действия клопидогрела от генома конкретного больного [24, 25].

Заключение

Препарат плагрил является качественным дженериком оригинального клопидогрела с подтвержденной фармацевтической, фармакокинетической и терапевтической его эквивалентностью, что позволяет широко использовать его по показаниям, обозначенным для оригинального клопидогрела. Ценовая доступность этого препарата (табл. 3) позволяет надеяться на значительное повышение комплаентности лечения большинства больных группы высокого риска развития сердечно-сосудистых катастроф.

Список литературы находится в редакции



Путь без тромбоза

Для профилактики тромботических осложнений

- инфаркта миокарда
- инсульта
- тромбоза периферических артерий

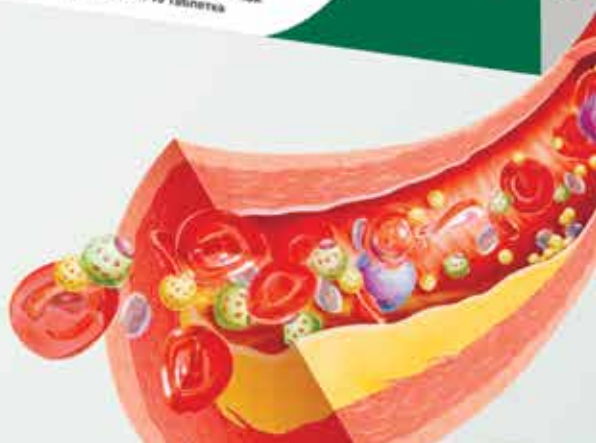
Лечение

- Острого коронарного синдрома (ОКС) без подъема сегмента ST (нестабильная стенокардия или инфаркта миокарда без зубца Q) в комбинации с ацетилсалициловой кислотой

Перед назначением и применением изучите инструкцию.

Регистрационное удостоверение
РК-ЛС-5N°017974 30.07.2013

Разрешение на рекламу
№ 4253



Показания к применению

- профилактика ишемических нарушений у больных атеросклерозом (инфаркта миокарда, инсульта, тромбоза периферических артерий);
- острый коронарный синдром (ОКС) без подъема сегмента ST (нестабильная стенокардия или инфаркт миокарда без зубца Q), в комбинации с ацетилсалициловой кислотой.

Способ применения и дозы

Внутрь, независимо от приема пищи.

Для профилактики тромботических осложнений у пациентов с инфарктом миокарда, ишемическим инсультом или окклюзией периферических артерий - по 75 мг 1 раз в сутки.

У больных с инфарктом миокарда лечение можно начинать с первых дней по 35-й день инфаркта миокарда, а у больных с ишемическим инсультом - в сроки от 7 дней до 6 месяцев после ишемического инсульта.

Для профилактики тромботических осложнений при остром коронарном синдроме без подъема сегмента ST (нестабильная стенокардия, инфаркт миокарда без зубца Q) - начинают с однократного приема нагрузочной дозы - 300 мг, а затем принимают по 75 мг/сут (в сочетании с АСК в дозах 75-325 мг/сут, рекомендуемая доза - 100 мг/сут). Максимальный благоприятный эффект наступает через 3 мес. Курс лечения до 1 года.

Для профилактики тромботических осложнений при остром коронарном синдроме с подъемом сегмента ST (острый инфаркт миокарда с подъемом сегмента ST) - по 75 мг/сут с первоначальным однократным приемом нагрузочной дозы в комбинации с АСК и тромболитиками (или без тромболитиков).

Комбинированную терапию начинают как можно раньше после появления симптомов и продолжают в течение, по крайней мере, 4 нед. У пациентов старше 75 лет лечение клопидогрелом должно начинаться без приема его нагрузочной дозы.

У пациентов с генетически обусловленным снижением функции изофермента CYP2C19 возможно уменьшение эффекта клопидогрела. Оптимальный режим дозирования у таких пациентов не установлен.

Опыт применения у пациентов с ХПН или умеренной степенью печеночной недостаточности ограничен.

Побочные действия

- гематома
- носовое кровотечение
- желудочно-кишечное кровотечение, понос, боль в животе, диспепсия
- ушибы
- кровотечение на месте пункции

Противопоказания

- повышенная чувствительность к лекарственному средству и компонентам препарата
- состояния с повышенным риском кровотечения, острое кровотечение (например, при пептической язве или внутричерепном кровоизлиянии)
- выраженное нарушение функции печени
- беременность и период лактации
- детский и подростковый возраст до 18 лет

Лекарственные взаимодействия

Плагрил усиливает торможение коллагениндуцированной агрегации тромбоцитов ацетилсалициловой кислотой. Повышает риск возникновения желудочного кровотечения на фоне НПВП.

Плагрил не изменяет ни общей потребности в гепарине, ни действия гепарина на свертывание крови. Одновременное длительное применение гепарина не изменяло ингибирующего действия Плагрила на агрегацию тромбоцитов. Однако безопасность такой комбинации до настоящего времени не установлена и одновременное применение этих препаратов требует осторожности.

Совместное применение клопидогрела с варфарином не рекомендуется, поскольку такая комбинация может усилить кровотечение.

Безопасность совместного применения клопидогрела с другими тромболитиками еще не установлена, и одновременное применение этих препаратов требует осторожности.

Антацидные средства не изменяли показатели абсорбции Плагрила.

Назначение ингибиторов гликопротеина IIb/IIIa совместно с клопидогрелом требует осторожности.

Омепразол, эзомепразол, флувоксамин, флуоксетин, моклобемид, вориконазол, флуконазол, тиклопидин, цiproфлоксацин, циметидин, карбамазепин, окскарбамазепин и хлорамфеникол и другие препараты, подавляющие CYP2C19: совместное применение с Плагрилом приводит к снижению лекарственных концентраций активного метаболита Плагрила и уменьшению его клинической эффективности в связи с подавлением фермент CYP2C19, с помощью которого Плагрил метаболизируется до своего активного метаболита. Следует отказаться от одновременного применения Плагрила с данными препаратами.

Ингибиторы протонной помпы: возможно взаимодействие между Плагрилом и всеми препаратами этого класса, несмотря на факт различия в подавлении CYP2C19 внутри класса ингибиторов протонной помпы. Следовательно, следует избегать одновременного применения ингибиторов протонной помпы, если это не абсолютно необходимо. Доказательств того, что другие лекарственные средства, понижающие кислотность в желудке, такие как блокаторы H₂ и антациды влияют на антитромбоцитарную активность Плагрила, нет.

Особые указания

С осторожностью назначают больным с повышенным риском кровотечения вследствие травмы, оперативных вмешательств, коагулопатии и др. При планируемых хирургических вмешательствах (если антиагрегантное действие нежелательно) курс лечения Плагрилом следует прекратить за 7 дней до операции.

При лечении пациентов с тяжелыми нарушениями функции печени следует учитывать возможность развития геморрагического диатеза. Рекомендуется регулярный контроль лабораторных показателей функции печени.

Больных следует предупредить о том, что поскольку остановка возникающего на фоне применения Плагрила кровотечения требует большего времени, они должны сообщать врачу о каждом случае необычного кровотечения. Больные также должны информировать врача и стоматолога о приеме препарата, если им предстоят оперативные вмешательства или, если врач назначает новое для пациента лекарственное средство.

При появлении симптомов чрезмерной кровоточивости (кровоточивость десен, меноррагии, гематурия) показано исследование системы гемостаза (время кровотечения, количество тромбоцитов, тесты функциональной активности тромбоцитов).

Особенности влияния лекарственного средства на способность управлять транспортным средством или потенциально опасными механизмами. Не установлено влияние приема Плагрила на способность к вождению автотранспорта и управлению механизмами.

Условия отпуска из аптек

По рецепту

Заболеваемость подагрой в Республике Казахстан



Хабижанова В.Б.

Кафедра амбулаторно-поликлинической терапии

Казахского национального медицинского университета им. С.Д. Асфендиярова, г. Алматы

Подагра – системное тофусное заболевание, характеризующееся отложением кристаллов моноурата натрия в различных органах и тканях и развивающимся в связи с этим воспалением у лиц с гиперурикемией, обусловленной внешнесредовыми и/или генетическими факторами [1].

Заболеваемость подагрой увеличилась в несколько раз за последние десятилетия и продолжает неуклонно расти [2, 3].

По данным эпидемиологических исследований, распространенность подагры в различных регионах варьирует в широких пределах, составляя в среднем 0,01-0,37% [2, 4]. Наиболее часто подагра выявляется в странах с высоким жизненным уровнем, встречаясь у 1-2% населения, преимущественно у мужчин [5, 6]. В России частота подагры составляет 0,1% [7, 8].

С целью оценки темпа роста заболеваемости подагрой в Иркутске за последние 10 лет, ее клинических особенностей было обследовано 467 больных ревматологического отделения. Установлено, что прирост общей заболеваемости в период с 1995 по 2001 гг. составил 75,4 на 100 тыс. взрослого населения, а в период с 2002 по 2006 гг. – 57,0 на 100 тыс. Прирост первичной заболеваемости за эти периоды соответственно составили 10,0 и 18,4 на 100 тыс. взрослого населения.

Увеличение заболеваемости подагрой обусловлено изменением социально-экономических условий в обществе: повышение

материального благосостояния населения, изменение диетических пристрастий в пользу пресловутой «быстрой еды», малоподвижный образ жизни, хронические стрессы, злоупотребление алкоголем, а также с улучшением диагностики заболевания [1, 9, 10]. Важность данной проблемы связана также с заметным учащением вторичной гиперурикемии, что обусловлено применением различных лекарств (тиазидовые диуретики, салицилаты, цитостатики), употреблением алкоголя, вызывающего гиперлактатацидемию, которая тормозит выделение мочевой кислоты почками, а также рядом заболеваний (эритремия, миелолейкоз, гемолитические состояния, миеломная болезнь).

На современном этапе к причинам, наиболее значимо влияющим на повышение уровня мочевой кислоты, и следовательно увеличивающие развитие подагры, относятся: избыточное употребление алкоголя, ожирение, инсулинорезистентность, метаболический синдром (МС), артериальная гипертензия, частый прием диуретиков и низких доз салицилатов, пожилой возраст, увеличение продолжительности

жизни, рост количества больных почечной недостаточностью и, особенно, с конечными стадиями болезней почек, увеличение количества трансплантаций органов и, соответственно, рост циклоспорин-индуцированной подагры.

В новых условиях болезнь не будет больше являться уделом обеспеченных людей [4, 10]. Среди причин, влияющих на рост гиперурикемии и подагры на первом месте стоит метаболический синдром и, тесно связанные с ним, ожирение, артериальная гипертензия, дислипидемия.

В начале XXI века болезнь вновь стала привлекать внимание медиков. В докладе ВОЗ ожирение было названо глобальной эпидемией, среди сопровождающих его болезней указаны сахарный диабет, ишемическая болезнь сердца и подагра. За последние 20 лет в Европе и США наблюдается многократный рост заболеваемости подагрой параллельно с эпидемией морбидного ожирения, нефролитиаза и инсулиннезависимого СД [11, 12]. Свойственный подагре МС с резистентностью к инсулину способствует образованию тяжелого атеросклероза почечных и

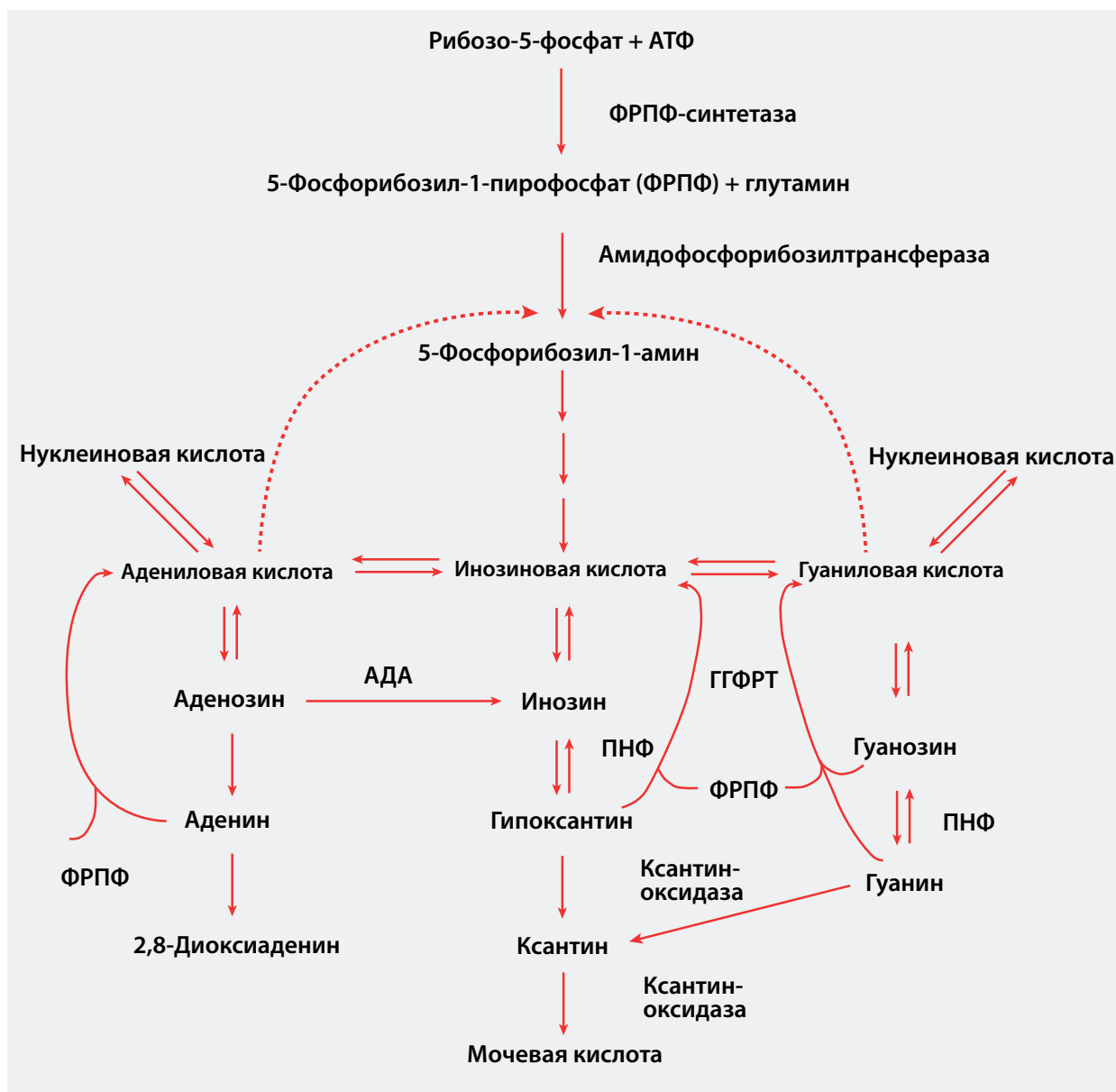


Рисунок 1. Биосинтез уратов

*Пунктирные стрелки обозначают отрицательную регуляцию процессов по типу обратной связи.

ГГФРТ – гипоксантин-гуанинфосфорибозилтрансфераза;

АДА – аденозиндезаминаза; АТФ – аденозинтрифосфат;

ПНФ – пуриннуклеозидфосфорилаза; ФРПФ – фосфорибозилпирофосфат

коронарных артерий с развитием ИБС, реноваскулярной АГ, приводящих к уратному поражению почек [12].

Мужчины болеют подагрой чаще, нежели женщины, составляя 80-90% заболевших [6-9]. Как правило, подагра отмечается у мужчин по окончании пубертатного возраста с пиковым показателем в 75 лет. Заболеваемость подагрой повышается с годами: среди 18-44 летних – 3,8 на 1000, среди 45-64 летних – 16,8 на 1000, достигая 29 на 1000 у лиц старше

65 лет. В последнее время наблюдается тенденция повышения заболеваемости подагрой и у женщин, приступы которой возникают чаще всего после менопаузы. По данным литературы более тяжелое течение подагры отмечается у женщин среднего возраста [13].

В развитии подагры играют роль как приобретенные, так и наследственные факторы. Обязательный для нее рост МК (гиперурикемия) может быть следствием повышенного ее образования, либо снижения экс-

креции почками.

Одна из основных причин подагры – наследственность. Но, чтобы заболевание развилось, необходимо действие и других факторов (таких как избыточное питание, прием алкоголя и др.). Лучшее доказательство этого является то, что в тех районах земного шара, где рацион состоит в основном из углеводистых продуктов (Китае, Индии, Африке), бедных пуриновыми основаниями, подагра встречается исключительно редко.

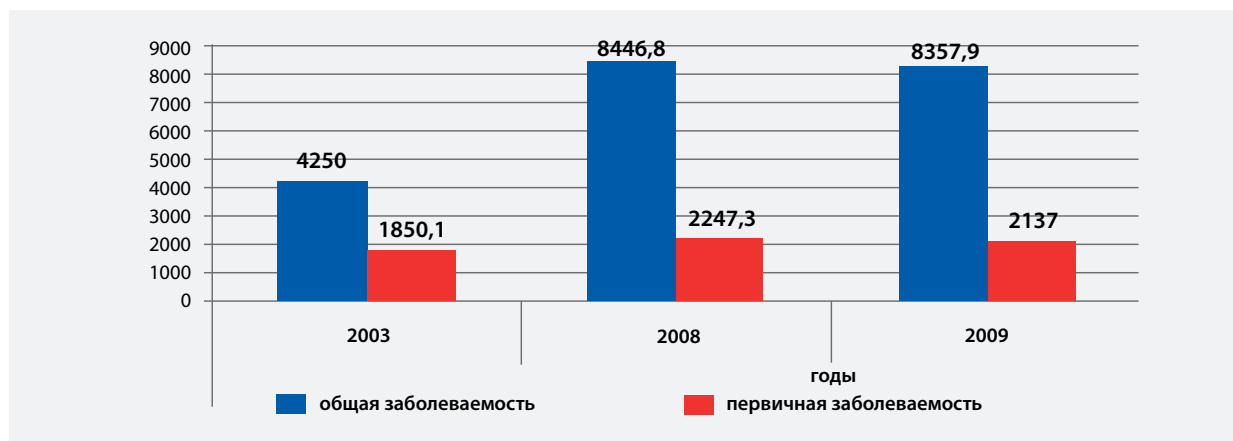


Рисунок 2. Показатели общей и первичной заболеваемости БКМС в РК

По типу нарушения обмена мочевой кислоты и пуринов выделяют первичную и вторичную подагру. При первичной подагре какое-либо фоновое заболевание, предшествующее ее развитию, отсутствует. Идиопатическая подагра составляет более 99% от числа первичной. Выделяют подагру как результат наследственного метаболического дефекта (менее 1% при первичной подагре), которая встречается в педиатрической практике. В ее основе лежит семейно-генетическая аномалия пуринового обмена, детерминированная несколькими генами, или так называемый «конституциональный диспуризм». Исследования уратного гомеостаза показали аутосомно-доминантный тип наследования таких аномалий. В частности, это наблюдается при врожденных нарушениях в содержании энзимов (снижение активности гипоксантин-гуанин-фосфорибозилтрансферазы и повышение активности фосфорибозилпирофосфатсинтетазы), занимающих ключевое положение в метаболизме пуринов [14]. Биосинтез уратов представлен на рисунке 1.

Некоторые исследователи отмечают большую частоту развития подагры в отдельных семьях в 11-45% [14], среди близких родственников высокая частота как гиперурикемии, так и подагры.

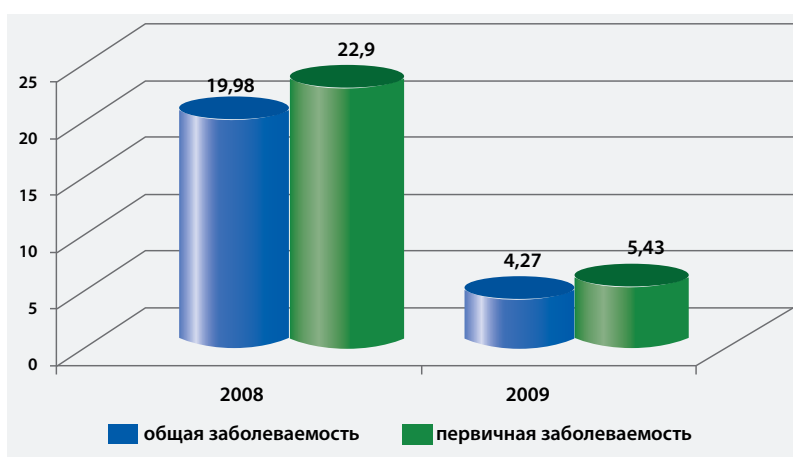


Рисунок 3. Показатели общей и первичной заболеваемости подагрой в РК

Показатели заболеваемости подагрой по Республике Казахстан

По статистическим отчетам МЗ РК показатель общей заболеваемости населения БКМС оставался высоким: 2003 г. - 4250,0, 2008 г. - 8446,86; 2009 г. - 8357,91 на 100 тыс. чел., динамика прироста - 96,7% среди взрослого населения. Анализ первичной заболеваемости БКМС населения республики показал динамику ее прироста (15,5%): 2003 г. - 1850,1, 2008 г. - 2247,3; 2009 г. - 2137 на 100 тыс. чел [статистические материалы, 2010] (рис. 2).

На долю подагры в структуре общей заболеваемости БКМС в 2008 г. приходилось 0,89%, в 2009 г. - 1,1%. Динамика прироста общей заболеваемости подагрой в РК за 2008-2009 гг. составила 15,1% на 100 тыс. населения:

в 2008 г. - 19,98, в 2009 - 22,99 на 100 тыс. населения. Анализ первичной заболеваемости подагрой населения республики показал динамику ее прироста - 27,17% на 100 тыс. чел., в 2008 г. - 4,27, в 2009 г. - 5,43 на 100 тыс. населения (рис. 3).

Анализ показателей здоровья населения Казахстана позволяет предположить, что имеющиеся тенденции будут нарастать, увеличивая тем самым экономическую нагрузку как на общество, так и на отдельного больного и его семью во все возрастающих масштабах. Поэтому вопросы ранней диагностики и лечения подагры и подагрической нефропатии являются актуальными и своевременными.

Список литературы находится в редакции

Лечение нарушений сердечного ритма у пациентов с недостаточностью кровообращения



Гиляров М.Ю., Сулимов В.А.

Первый Московский государственный медицинский университет
им. И.М. Сеченова, г. Москва

В течение последних десятилетий наблюдается существенный рост числа пациентов, страдающих сердечной недостаточностью (СН). Только в США число больных с СН превышает 3 млн человек и ежегодно регистрируется более 500 тыс. новых пациентов с СН. Ежегодные расходы на лечение этих больных превышают 8 млрд долл. Причин для такого роста может быть несколько. С одной стороны, старение населения обуславливает большее количество случаев СН, с другой – успехи в лечении инфаркта миокарда (ИМ) и самой СН снижают смертность, но ведут к увеличению количества болеющих [1].

Помимо смертности от прогрессирования собственно СН одной из наиболее частых причин смерти у этой категории пациентов являются нарушения сердечного ритма, причем аритмии являются причиной внезапной смерти. Подавляющее большинство всех случаев внезапной смерти обусловлено фатальными желудочковыми тахикардиями: 62% составляет устойчивая желудочковая тахикардия, 8% – первичная фибрилляция желудочков, 13% приходится на долю *torsades de pointes* [2].

Однако нельзя исключить, что больные с СН, особенно в ее терминальных стадиях, на фоне тяжелых структурных изменений миокарда могут иметь другой спектр фатальных нарушений ритма сердца. Как было показано при наблюдении за 1729 больными с имплантированными кардиовертерами-дефибрилляторами (КД), причиной остановки кровообращения у 62% из них были брадиаритмии и электромеханическая диссоциация, и только у 38% больных были зарегистри-

рованы фатальные желудочковые тахикардии [3].

Само наличие СН, подразумевающее наличие органических изменений миокарда, лежащих в основе дисфункции левого желудочка, является одним из независимых факторов риска внезапной аритмической смерти, повышающим вероятность ее развития в 4 раза [2].

Другим независимым предиктором внезапной аритмической смерти у больных с выраженными структурными изменениями миокарда является частая (более 10 в 1 час) желудочковая экстрасистолия, а также другие желудочковые аритмии высоких градаций (III-IV) по Lown. Их существование повышает риск внезапной смерти в 4 раза [4].

Особенно неблагоприятно сочетание этих двух независимых факторов риска – частой желудочковой экстрасистолии и дисфункции левого желудочка со снижением фракции выброса (ФВ) <40%. По данным исследования GISSI-2, риск внезапной аритмической смерти в

этом случае увеличивается в 16 раз [5].

Эти обстоятельства привели к обоснованному предположению, что профилактический прием антиаритмических препаратов с целью снижения количества экстрасистол позволит снизить вероятность развития фатальных желудочковых аритмий.

Так как одними из наиболее мощных средств, подавляющих экстрасистолию, являются антиаритмические препараты IC-класса, изначальный выбор пал именно на них. Однако в исследованиях CAST I и II эта гипотеза своего подтверждения не нашла. Более того, в подгруппе пациентов, получавших антиаритмические препараты IC-класса, смертность была выше, чем в подгруппе, получавшей плацебо, что привело к досрочному прекращению исследования CAST I в 1989 г. и CAST II в 1991 г. [6, 7].

В скором времени были достигнуты существенные успехи в понимании механизмов СН, что

привело к внедрению в повседневную практику терапии СН препаратов, влияющих на ренин-ангиотензиновую систему, и β -адреноблокаторов. Эти препараты не только замедляли прогрессирование СН, но и достоверно снижали смертность, в т.ч. и аритмическую. В мета-анализе 15 рандомизированных плацебо-контролируемых исследований с участием ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента (иАПФ) длительностью более 6 нед., в которых помимо других конечных точек регистрировались случаи внезапной смерти, было показано, что иАПФ достоверно на 20% ($p<0,001$) снижают риск внезапной смерти у больных, перенесших ИМ [8].

Еще более убедительны данные, полученные в отношении β -адреноблокаторов. В мета-анализе 31 клинического исследования с применением β -адреноблокаторов, в 13 из которых имелись данные о частоте внезапной сердечной смерти, было показано, что использование β -блокаторов ($n=7219$) приводило к снижению частоты внезапных сердечных смертей на 43-51% по сравнению с лицами ($n=6956$), не получавшими β -адреноблокаторов [9].

Применение β -адреноблокаторов у больных с клиническими проявлениями хронической сердечной недостаточности (ХСН) либо со снижением ФВ левого желудочка сопровождается наиболее выраженным снижением как общей смертности, так и частоты внезапной сердечной смерти, которое достигает 40-55% [10].

После завершения пяти крупных исследований (MADIT I, MADIT II, MUSTT, SCD-HeFT, DEFINITE), показавших значительное преимущество первичной профилактики внезапной сердечной смерти у больных с систолической дисфункцией ЛЖ с помощью имплантированных КД по сравнению с оптимальной медикаментозной терапией, не осталось сомнений, что у больных, перенес-

ших ИМ и имеющих ФВ ЛЖ менее 40% в сочетании со спонтанно возникающими эпизодами неустойчивой желудочковой тахикардии либо в сочетании с индуцируемыми во время внутрисердечного электрофизиологического исследования устойчивыми приступами желудочковой тахикардии или фибрилляции желудочков, наилучшим способом первичной профилактики внезапной сердечной смерти является имплантация КД [11-13].

В то же время в реальной клинической практике выполнить эти рекомендации пока не представляется возможным из-за высоких экономических затрат, связанных с большим числом пациентов, которым требуется имплантация КД с целью первичной профилактики внезапной сердечной смерти, а также в связи с недостатком высококвалифицированных аритмологических центров, способных выполнять большое количество таких высокотехнологичных вмешательств.

Поэтому до настоящего времени у большинства больных, перенесших ИМ и имеющих ХСН, первичную профилактику внезапной сердечной смерти приходится осуществлять с помощью медикаментозной терапии, отдавая себе отчет в том, что по своей эффективности она уступает имплантируемому КД.

Кроме того, существует большое число больных, перенесших ИМ и имеющих менее выраженную систолическую дисфункцию левого желудочка (ФВ ЛЖ 41-49%) либо другие факторы риска внезапной сердечной смерти (частая желудочковая эктопия, снижение альтернации зубца Т на ЭКГ, низкая вариабельность ритма сердца и др.) в сочетании с клиническими признаками ХСН либо без нее. Этой категории больных, согласно современным рекомендациям, имплантация КД не показана, однако повышенный риск внезапной сердечной смерти также требует проведения у них первичной профилактики, основой которой яв-

ляются лекарственные препараты.

Имплантация КД не влияет на механизм возникновения аритмии, и имплантированное устройство только предотвращает фатальные последствия нарушений ритма. Высокая частота срабатывания КД снижает качество жизни и приводит к преждевременной потере заряда аккумулятора, сокращая срок службы прибора. По данным разных авторов, у 40% пациентов с КД может возникать т.н. электрический шторм, что подразумевает возникновение двух или более эпизодов желудочковой тахикардии/фибрилляции, приводящих к срабатыванию КД в течение 24 ч. [14].

В исследовании *OPTIC* было показано, что частота срабатывания КД в течение года в группе пациентов, получавших амиодарон в сочетании с β -адреноблокаторами, составила 10,3%, в то время как в группе, принимавшей только β -адреноблокаторы, она была 38,5%, а в группе, получавшей соталол, – 24,3% ($p<0,0001$ и $p=0,015$ соответственно) [15].

Амиодарон является наиболее эффективным препаратом для первичной профилактики желудочковых нарушений ритма и внезапной смерти у пациентов с СН и систолической дисфункцией левого желудочка. Влияние амиодарона на частоту внезапной смерти среди больных с ХСН было изучено в ряде исследований, наиболее крупным из которых является *GESICA*. Оно включало 516 пациентов с фракцией выброса менее 35%, у 61% из которых ХСН была ишемической этиологии. Амиодарон достоверно снижал общую смертность по сравнению с плацебо (33,5 и 41,4% соответственно, $p=0,024$). Особенно выраженным эффект был в подгруппе пациентов, имевших пробежки ЖТ. При дальнейшем анализе было выявлено, что амиодарон улучшал выживаемость только у лиц с исходной ЧСС в покое более 90 в минуту [16].

В противоречие с этими данными вступают результаты ис-

следования CHF-STAT, в которое вошли 674 больных с ФВ<40% и имевших более 10 желудочковых экстрасистол в час. У 71% пациентов причиной ХСН была ишемическая кардиопатия. Исследование не показало различий в общей и внезапной смертности между группами амиодарона и плацебо. Однако в подгруппе пациентов с неишемической кардиомиопатией была отмечена тенденция к снижению общей смертности ($p=0,07$) [17].

В мета-анализе I. Sim et al., включавшем 15 исследований по применению амиодарона, отбирались больные с признаками дисфункции левого желудочка или перенесшие ранее либо инфаркт миокарда, либо остановку сердца (5684 пациента), показано, что амиодарон снижал общую смертность по сравнению с плацебо (отношение шансов (ОШ) = 0,81, 95% ДИ 0,69-0,94; $p<0,01$), смертность от сердечно-сосудистых заболеваний (ОШ=0,77, 95% ДИ 0,66-0,89; $p<0,001$), частоту внезапной смерти (ОШ=0,70, 95% ДИ 0,58-0,85; $p<0,001$).

При анализе по подгруппам пациентов, перенесших ИМ, дисфункцией левого желудочка и остановкой сердца в анамнезе достоверные различия получены только в группе больных, перенесших ИМ. У них амиодарон достоверно снижал сердечно-сосудистую смертность и частоту внезапной смерти [18].

В другом большом мета-анализе – АТМА (Amiodarone Trial Meta-Analysis) было объединено 13 испытаний: в 8 из них амиодарон назначали 5101 больному с ИМ в анамнезе, в 5 – 1452 больным с ХСН. Уровень общей смертности и смертности от аритмии (включая внезапную сердечную смерть) в группе амиодарона достоверно ниже, чем в контрольной группе ($p=0,03$ и $p<0,001$ соотв.) [19].

В исследованиях с разным типом контроля статистически значимым оказалось только различие в уровне общей смертности, что согласуется с результатами, полу-

ченными I. Sim et al. В исследовании АТМА было также обнаружено, что риск смерти выше при ХСН с клиническими проявлениями. Поскольку относительная эффективность амиодарона в различных подгруппах была примерно одинаковой, можно предположить, что абсолютная его эффективность выше при более высоком исходном риске смерти. Однако оба мета-анализа имели некоторые ограничения, и ряд важных вопросов остался нерешенным. В частности, не дано объяснения выявленному существенному различию в эффективности амиодарона между испытаниями, где в качестве контроля использовались плацебо или стандартная терапия. Для лечения больных с ХСН в настоящее время широко применяются β -блокаторы и ингибиторы АПФ. Осталось неясным, всегда ли амиодарон назначался на фоне этих препаратов и не было ли лекарственных взаимодействий между ними. Хотя в мета-анализе АТМА были использованы данные по каждому больному, многофакторный регрессионный анализ не проводился. С его помощью можно было бы выявить ту подгруппу больных, которым прием амиодарона наиболее показан [19, 18].

Отдельной проблемой при СН являются наджелудочковые тахикардии, и в частности фибрилляция и/или трепетание предсердий (ФП и ТП). Эти аритмии хотя и не являются непосредственной причиной смерти, могут существенно ухудшать течение СН, вызывая ее декомпенсацию. Несмотря на то, что, по данным исследования AF-CHF [20], стратегия контроля ритма у пациентов с СН не снижает смертность, в пользу удержания синусового ритма могут говорить и некоторые другие аргументы.

Так, при оценке данных, полученных в исследовании AFFIRM, было показано, что у пациентов с синусовым ритмом была менее выражена симптоматика СН, а функциональный статус был выше [21].

В небольшом исследовании САФ-II у пациентов с СН и синусовым ритмом качество жизни было выше, чем у пациентов с ФП. Кроме того, у пациентов с синусовым ритмом были лучшие показатели функции левого желудочка и более низкий уровень NT-proBNP [22].

Следует отметить, что у больных с ФП (особенно у тяжелых) внутривенное введение амиодарона является достаточно эффективным и безопасным средством фармакологической кардиоверсии, не вызывающим выраженной гипотензии и проаритмий. Учитывая широкую доказательную базу, имеющуюся в отношении амиодарона, он рекомендован как средство для медикаментозной кардиоверсии при ФП [23].

На сегодняшний день в нашей стране имеется только один препарат для предупреждения возникновения пароксизмов ФП у больных с СН и систолической дисфункцией левого желудочка – это амиодарон. Это связано с тем, что прочие препараты в этой категории пациентов или увеличивают риск внезапной смерти, или угнетают гемодинамику [24].

Помимо этого подавление наджелудочковых аритмий с помощью амиодарона снижает количество ложных срабатываний КД у пациентов с СН. В уже упоминавшемся исследовании ОРТИС в группе, получавшей амиодарон, частота ложных срабатываний КД была достоверно ниже (3,3%) по сравнению с группой, получавшей только β -адреноблокаторы (15,4%) или со-талол (9,4%) [15].

Таким образом, на сегодняшний день амиодарон остается единственным разрешенным международными рекомендациями антиаритмическим препаратом, доступным в нашей стране по лечению желудочковых и наджелудочковых нарушений ритма у пациентов с СН.

*Список литературы
находится в редакции*

Впервые опубликовано в Русском медицинском журнале, ТОМ 18, №22, 2010, с.1298-1300
Статья публикуется с разрешения Администрации Русского медицинского журнала

Инструкция по медицинскому применению лекарственного средства Кордарон®

УТВЕРЖДЕНА
Приказом Председателя
Комитета фармацевтического контроля
Министерства здравоохранения
Республики Казахстан
от 05 декабря 2008 г. № 328

Торговое название

Кордарон®

Международное непатентованное название

Амиодарон

Лекарственная форма

Таблетки делимые 200 мг

Состав

Одна таблетка содержит
активное вещество - амиодарона гидрохлорид 200 мг;
вспомогательные вещества: лактозы моногидрат,
крахмал кукурузный, поливидон K90F, кремния ди-
оксид безводный коллоидный, магния стеарат.

Описание

Круглые делимые таблетки от белого до слегка
кремового цвета с гравировкой: символ в виде
сердца и «200» на одной из сторон

Фармакотерапевтическая группа

Препараты для лечения заболеваний сердца. Ан-
тиаритмические средства III класса
Код АТХ C01BD01

Фармакологические свойства

Фармакокинетика

Препарат медленно всасывается, обладает боль-
шим сродством к различным тканям.
Пероральная биодоступность колеблется в преде-
лах от 30 до 80% у разных больных (среднее зна-
чение около 50%). После однократного применения
максимальные концентрации в плазме достигаются
через 3-7 часов. Терапевтические эффекты, в сред-
нем, наблюдаются через неделю после начала при-
ема препарата (от нескольких дней до двух недель).
Амиодарон обладает длительным периодом полу-
выведения, с учетом индивидуальных различий у
больных (20-100 дней). В ходе первых дней лече-
ния препарат накапливается почти во всех тканях,
особенно – в тканях с большим содержанием жира.
Элиминация начинается через несколько дней и
устойчивые концентрации в плазме достигаются в
течение нескольких месяцев, в зависимости от ин-
дивидуальной реакции больного.
Исходя из этих характеристик, следует применять
начальную («ударную») дозу с целью достижения
накопления препарата в тканях, что необходимо
для получения терапевтического эффекта.
Часть йода, содержащегося в препарате, высво-
бождается и обнаруживается в моче в виде йоди-
да; это соответствует 6 мг на каждые 200 мг дозы
амиодарона в сутки. Остальная часть препарата, а,
следовательно и большая часть йода, выводится с
калом после прохождения через печень.
Поскольку почечное выделение амиодарона не-
значительно, больным с почечной недостаточ-
ностью можно назначать обычные дозы.
После отмены препарата выведение его из ор-

ганизма продолжается в течение
нескольких месяцев; следует при-
нимать во внимание остаточное
действие препарата в течение периода свыше 10
дней и вплоть до 1 месяца.

Фармакодинамика

Антиаритмическая активность препарата обеспе-
чивается посредством следующих механизмов
действия: - удлиняет 3-ю фазу потенциала актив-
ности сердечной мышцы, что выражается, в ос-
новном, в снижении калиевого тока (Ш класс по
классификации Vaughan Williams)
уменьшает синусовый автоматизм до брадикар-
дии, не отвечающей на воздействие атропином
неконкурентно подавляет альфа- и бета- адре-
нергическую активность
замедляет проводимость в синоатриальном узле,
предсердиях и атриовентрикулярном (АВ) узле, в
особенности при ускоренном ритме сердца
не влияет на внутрижелудочковую проводимость
увеличивает рефрактерный период и уменьшает
предсердную, атриовентрикулярную и желудочко-
вую возбудимость миокарда
замедляет проводимость и удлиняет рефрактер-
ный период дополнительных предсердно-желу-
дочковых путей.
Прочие свойства:
умеренно снижает периферическое сопротивле-
ние и сердечный ритм, что ведет к снижению по-
требления кислорода
увеличивает коронарный выброс путем прямого
воздействия на гладкую мускулатуру артерий ми-
окарда и поддерживает сердечный выброс путем
снижения давления в аорте и периферического
сопротивления. Не обладает существенным отри-
цательным инотропным эффектом.

Показания к применению

Профилактика рецидивов:

- желудочковой тахикардии, представляющей
опасность для жизни: лечение должно быть на-
чато в стационаре при тщательном контроле
- симптоматической и приводящей к инвалидно-
сти документированной желудочковой тахикар-
дии
- документированной суправентрикулярной та-
хикардии при установленной необходимости
лечения, если при приеме других препаратов
наблюдается устойчивость или имеются проти-
вопоказания для их приема
- фибрилляции желудочков

Лечение суправентрикулярной тахикардии, замед-
ление или сокращение трепетания или фибрилля-
ции предсердий.

Амиодарон может применяться при наличии ише-
мической болезни сердца и/или функциональной
дисфункции левого желудочка (см. «Фармакоди-
намика»).

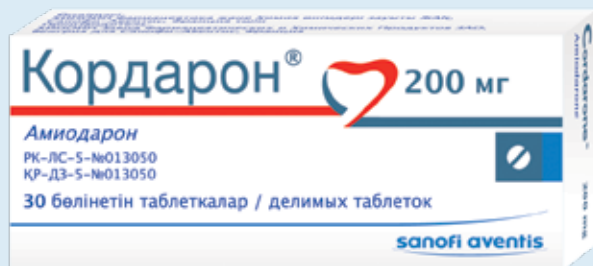
Способ применения и дозы

Начальное лечение

Начальный режим дозирования - 3 таблетки в су-
тки, в течение 8-10 дней. В некоторых случаях в на-
чале лечения могут применяться более высокие
дозы (4 или 5 таблеток в сутки), но только в течение
короткого времени и при электрокардиографиче-
ском контроле.

Поддерживающее лечение

Следует определить минимальную эффективную
дозу; в соответствии с индивидуальным ответом,



она может находиться в пределах от ½ таблетки в
сутки (по одной таблетке через день) до 2 таблеток
в сутки.

Побочные действия

Очень часто ($\leq 10\%$); часто ($\leq 1\%$, $\leq 10\%$); иногда
($\leq 0,1\%$, $\leq 1\%$); редко ($\leq 0,01\%$, $\leq 0,1\%$); очень редко
($< 0,01\%$).

Очень часто

- тошнота, рвота, дисгевзия
- микроотложения на сетчатке
- фотосенсибилизация
- повышение уровня тироксина (Т4) при нормаль-
ном или слегка сниженном уровне трийодтиро-
нина (Т3)
- изолированное и обычно умеренное повышение
трансаминаз

Часто

- острая гепатопатия с повышенным уровнем
трансаминаз в сыворотке и/или желтухой
- гипотиреоз
- гипертиреоз
- альвеолярный/интерстициальный пневмонит
и облитерирующий бронхолит с пневмонией,
плеврит
- сероватая или голубоватая пигментация кожи
- экстрапиримидный тремор
- нарушения сна, в том числе кошмарные снови-
дения
- сенсорные, моторные или смешанные перифе-
рические нейропатии
- умеренная брадикардия.

Иногда

- синоатриальная блокада, атриовентрикулярная
блокада различных степеней)
- периферические сенсомоторные нейропатии и/
или миопатии

Очень редко

- снижение остроты зрения и отек глазного дна,
неврит зрительного нерва
- эритема, кожная сыпь, эксфолиативный дерма-
тит, выпадение волос
- бронхоспазм, особенно у больных бронхиаль-
ной астмой
- синдром острого респираторного дистресса
взрослых, чаще всего – сразу после хирурги-
ческого вмешательства (возможна несовмести-
мость с высокой концентрацией кислорода)
- мозжечковая атаксия
- доброкачественная внутричерепная гипертен-
зия, головные боли
- хронические заболевания печени при длитель-
ном лечении
- выраженная брадикардия или в исключитель-
ных случаях - синусовая остановка сердца
- эпидидимит
- васкулит
- дисфункция почек с умеренным повышением
уровня креатинина
- тромбоцитопения.

Противопоказания

- синусовая брадикардия и синоатриальная бло-
када сердца, за исключением случаев коррек-
ции водителем ритма
- синдром слабости синусового узла, за исклю-
чением случаев коррекции водителем ритма
(опасность остановки синусового узла)

- тяжелые нарушения проводимости, при отсутствии коррекции водителем ритма
- гипертиреоз
- повышенная чувствительность к йоду, амиодарону или одному из вспомогательных веществ
- беременность и период лактации
- врожденная галактоземия
- синдром мальабсорбции глюкозы и галактозы
- дефицит лактазы
- сочетание с препаратами, способными вызывать *пируэтную тахикардию*: антиаритмические препараты Ia класса (хинидин, гидрохинидин, дизопирамид), антиаритмические препараты III класса (соталол, дофетилид, ибутилид), сультоприд, бепридил, цисаприд, дифеманил, мизоластин, винкамин, эритромицин, моксифлоксацин, спирамицин для внутривенного введения.

Лекарственные взаимодействия

Циклоспорин

Возможно повышение уровня циклоспорина в плазме, связанное со снижением метаболизма препарата в печени, с возможными нефротоксическими проявлениями. Рекомендуется определение уровня циклоспорина в крови, проверка функции почек и пересмотр дозировки в период лечения амиодароном и после отмены препарата.

Дилтиазем

Риск брадикардии и атриовентрикулярной блокады. Если комбинация неизбежна, необходимо установить строгий клинический и постоянный электрокардиографический (ЭКГ) контроль, особенно у пожилых.

Галофантрин, пентамидин, лумефантрин

Увеличивается риск нарушений желудочкового ритма, в особенности пируэтной тахикардии. При возможности, отменить неантибактериальный препарат, вызывающий пируэтную тахикардию. Если же комбинация неизбежна, необходим предварительный контроль интервала QT и мониторинг ЭКГ.

Нейролептики, способные вызывать пируэтную желудочковую тахикардию

Некоторые фенотиазиновые нейролептики (хлорпромазин, циамамазин, левомепромазин, тиоридазин, трифлуоперазин), бензамиды (амисульприд, сульпирид, тиаприд, вералиприд), бутирофеноны (дроперидол, галоперидол), прочие нейролептики (пимозид) увеличивают риск нарушений желудочкового ритма, в особенности пируэтной тахикардии.

Метадон

Повышенный риск желудочковых аритмий, в особенности пируэтной тахикардии. Необходимо клиническое наблюдение и контроль ЭКГ

Антикоагулянты перорального применения

Усиление антикоагуляционного эффекта и риск кровотечения, в связи с повышением концентрации антикоагулянтов в плазме. Необходимо более частого контроля уровня протромбина в крови, а также адаптации доз антикоагулянтов в период лечения амиодароном и после отмены препарата.

Бета-блокаторы при сердечной недостаточности (бизопролол, карведилол, метопролол, небиволол)

Нарушения сократимости и проводимости (синергический эффект) с риском выраженной брадикардии. Повышенный риск желудочковых аритмий, особенно пируэтной тахикардии. Необходим регулярный клинический и ЭКГ-контроль.

Эсмолол

Нарушение автоматизма, проводимости и сократительной способности сердца (подавление симпатических компенсаторных механизмов). Необходим регулярный клинический и ЭКГ-контроль.

Другие бета-блокаторы

Нарушение автоматизма, проводимости и сократительной способности сердца (подавление симпатических компенсаторных механизмов). Необходим регулярный клинический и ЭКГ-контроль.

Препараты наперстянки

Нарушение автоматизма (чрезмерная брадикар-

дия) и предсердно-желудочковой проводимости. При применении дигоксина возможно увеличение его концентрации в плазме (из-за снижения клиренса алкалоида). Необходимо осуществлять клинический и ЭКГ-мониторинг, а также определение уровня дигоксина в плазме; может возникнуть необходимость в изменении дозы дигоксина. *Диуретики, слабительные стимулирующего характера, глюкокортикоиды (системные), тетракозактид, амфотерицин В* увеличивают риск нарушений желудочкового ритма вследствие гипокалиемии. Рекомендуется клинический и ЭКГ-контроль, измерение уровня калия в плазме крови.

Лидокаин

Риск увеличения концентрации лидокаина в плазме, с вероятностью неврологических и кардиологических побочных эффектов, в связи со снижением амиодароном метаболизма лидокаина в печени. Требуется клинический и ЭКГ-контроль, при необходимости коррекция дозы лидокаина в ходе лечения амиодароном и после его отмены.

Верапамил

Риск развития брадикардии и атриовентрикулярного блока, особенно у больных пожилого возраста. ЭКГ и клинический мониторинг.

Фенитоин, фосфенитоин

Повышенные концентрации фенитоина в плазме с признаками (прежде всего неврологическими) передозировки из-за снижения метаболизма фенитоина в печени. Рекомендуется клинический контроль, измерение уровня фенитоина в плазме и, при необходимости, коррекция дозы.

Орлистат

Риск снижения концентрации амиодарона и его активного метаболита в плазме. Требуется клинический и, при необходимости, ЭКГ-контроль.

Симвастатин

Доза симвастатина не должна превышать 20 мг в сутки. Если при такой дозе не удается достигнуть терапевтического эффекта, следует перейти на другой статин.

Такролимус

Повышаются концентрации такролимуса в крови из-за подавления его метаболизма амиодароном. Требуется определение концентраций такролимуса в крови, мониторинг почечной функции и корректировка дозы такролимуса во время применения комбинации или при отмене амиодарона. *Препараты, вызывающие брадикардию*: противаритмические средства класса Ia, бета-блокаторы, некоторые антиаритмические средства класса III, некоторые блокаторы кальциевых каналов, препараты наперстянки, пилокарпин и антихолинэстеразные препараты. Существует риск чрезмерной брадикардии (кумулятивные эффекты).

Особые указания

До начала лечения необходимо провести ЭКГ, особенно у пожилых.

Фармакологическое действие амиодарона вызывает изменения на ЭКГ: удлинение QT (в связи с пролонгированной реполяризацией) с возможным развитием U-волн; эти изменения являются результатом терапевтического насыщения, а не токсичности.

Препарат должен быть отменен в случае наступления 2-й и 3-й степени атриовентрикулярной блокады, синоатриальной блокады или блокады пучка Гиса. При атриовентрикулярной блокаде 1-й степени следует усилить клиническое наблюдение. Отмечалось возникновение аритмии или ухудшение имеющейся, поддающейся лечению аритмии. Аритмогенный эффект амиодарона слабее и меньше, чем у большинства антиаритмических препаратов, и обычно проявляется в комбинации с некоторыми лекарственными средствами.

Амиодарон содержит йод и поэтому он может влиять на результаты некоторых исследований щитовидной железы (связывание радиоактивного йода, PBI), однако функциональные анализы

щитовидной железы (Т3, Т4, сверхчувствительная ТСГ (usTSH)) оценке поддаются.

Амиодарон может вызывать нарушения функций щитовидной железы, особенно у больных с дисфункцией щитовидной железы в анамнезе. Поэтому до начала лечения, регулярно (например, каждые 6 месяцев) в ходе лечения и спустя несколько месяцев после окончания лечения следует проводить измерение уровня ТСГ в сыворотке. При подозрении на дисфункцию щитовидной железы также следует провести измерение уровня ТСГ.

Появление диспноэ или сухого кашля, как изолированных, так и в сопровождении ухудшения общего состояния, может указывать на токсическую реакцию со стороны легких, такую, как интерстициальная пневмопатия, и требует радиологического контроля.

Анестезия

Перед хирургической операцией анестезиолога следует поставить в известность о том, что больной получает Кордарон.

Длительное лечение амиодароном может усилить гемодинамический риск, сопряженный с местной или общей анестезией. В особенности это относится к брадикардическим и гипотензивным эффектам, снижению сердечного выброса и нарушениям проводимости.

Кроме того, у больных, получавших амиодарон, в редких случаях непосредственно после хирургического вмешательства отмечали острый респираторный дистресс. Таким больным требуется тщательный контроль при искусственной вентиляции. Больных следует предупредить о том, чтобы в ходе лечения они избегали солнечного света (и любого ультрафиолетового облучения) или применяли защитные меры.

Применение в педиатрии

Эффективность и переносимость амиодарона у детей не подвергалась оценке в контролируемых клинических испытаниях.

Влияние на способность к управлению автотранспортом и движущимся оборудованием

Следует соблюдать осторожность при выполнении действий, требующих повышенного внимания.

Передозировка

Симптомы - синусовая брадикардия, приступы желудочковой тахикардии, пируэтной тахикардии, и нарушения функции печени.

Лечение - симптоматическое. Учитывая фармакокинетический профиль препарата, рекомендуется в течение достаточно длительного времени контролировать состояние больного, в особенности его сердечную деятельность. Ни амиодарон, ни его метаболиты не удаляются в ходе диализа.

Форма выпуска и упаковка

Таблетки делимые 200 мг в блистере по 10 таблеток, 3 блистера вместе с инструкцией по применению в картонной коробке.

Условия хранения

Хранить в сухом месте при температуре не выше +30°C.

Хранить в недоступном для детей месте!

Срок годности

3 года. Не применять по истечении срока годности, указанного на упаковке.

Условия отпуска из аптек

По рецепту

Производитель

ХИНОИН Завод Фармацевтических и Химических Продуктов ЗАО, Венгрия для Санофи-Авентис, Франция

Levai u. 5, 2112 Veresegyhaz, Hungary

Зофеноприл – особое положение среди ингибиторов АПФ и перспективы расширения клинического использования (обзор литературы и фармакоэкономический анализ)

Нургожин Т.С., Гуляев А.Е., Ермакбаева Б.А., Абуова Г.Т., Нургожина Э.О., Жаугашева А.Т.

Центр наук о жизни АОО «Назарбаев Университет», г. Астана

Карагандинский государственный медицинский университет, г. Караганда

Южно-Казахстанская государственная фармацевтическая академия, г. Шымкент

Статья представляет собой обзор доступной литературы по базисной и клинической фармакологии препарата зофеноприл, а также содержит фармакоэкономические расчёты, проведённые на основе клинических исследований. Анализ данных из баз доказательной медицины позволяет утверждать, что липофильный, имеющий в составе сульфгидрильные группы препарат из группы ингибиторов ангиотензин-превращающего фермента, зофеноприл обладает рядом новых фармакодинамических свойств, обеспечивающих повышение эффективности в лечении артериальной гипертензии, сердечной недостаточности и инфаркта миокарда. Применение зофеноприла (препарата Зокардис®) клинически и фармакоэкономически целесообразно в кардиологической практике при инфаркте миокарда и при артериальной гипертензии в качестве препарата доминирующего среди группы ингибиторов ангиотензин-превращающего фермента. Анализ соотношения стоимость/эффективность свидетельствует о фармакоэкономической целесообразности преимущественного выбора именно препарата зофеноприл.

Актуальность

В 2005 г. исполнилось 30 лет с того времени, как под руководством D. Cushman и M. Ondetti был синтезирован первый ингибитор ангиотензин-превращающего фермента (ИАПФ), пригодный для приема внутрь, каптоприл. Вскоре в середине 1970-х годов были синтезированы два других ИАПФ – лизиноприл, и эналаприл. В 1980-е годы появилось несколько десятков химических соединений, способных тормозить активность превращения ангиотензина I в биологически активный ангиотензин II. Большая часть новых ИАПФ в отличие от каптоприла не содержала сульфгидрильной

группы, а связывалась с активным центром АПФ своей карбоксильной группой. Одним из немногих исключений является зофеноприл, он, как и каптоприл, относится к сульфгидрильным ИАПФ, однако оказывает более продолжительное действие и одновременно является липофильным соединением, что придаёт этому препарату уникальность в проявлении клинических эффектов. В отличие от каптоприла в молекуле зофеноприла две сульфгидрильные группы, из которых одна образует тиоэфирную связь с бензольным остатком, а другая прочно связана с фениловым остатком. Зофеноприл в виде кальциевой соли широко

представлен на фармацевтическом рынке Республики Казахстан в виде препарата «Зокардис®». Однако количество качественной информации относительно фармакологии зофеноприла пока не соответствует имеющимся у данной субстанции перспективам и потенциалу и практическим врачам сложно ориентироваться в новых возможностях.

Цель исследования состоит в расширении представлений практикующих врачей относительно базисной и клинической фармакологии препарата зофеноприл и представлении данных фармакоэкономики, обеспечивающих аргументами о возможности расширения исполь-

зования данного лекарственного средства в клинической практике.

Материал и методы исследования

Поиск первичной и вторичной информации проводился по базам данных MEDLINE (январь 2000 г. – июль 2013 г.), EMBASE, The Cochrane Library (январь 2000 г. – январь 2013 г.) по ключевым словам: зофеноприл, фармакология, клинические исследования, эффективность, стоимость, затраты. Просматривались также Current Contents, монографии по соответствующей тематике, библиографические списки в выявленных публикациях. Результаты исследования SMILE-4 послужили основанием для фармакоэкономического моделирования, проведённого нами. Рассчитывались прямые медицинские затраты на использование препарата зофеноприл. Фармакоэкономический анализ стоимость/эффективность и показатель приращения эффективности затрат (ICER) в виде инкрементального коэффициента.

Результаты и обсуждение

К настоящему времени зофеноприл является одним из наиболее липофильных ингибиторов АПФ [1], что облегчает его всасывание и проникновение в ткани. На различных экспериментальных моделях показано, что зофеноприл значительно превосходит другие ИАПФ не только по степени, но и по длительности блокады миокардиального и аортального АПФ. Препарат быстро и практически целиком всасывается в ЖКТ [2]. После приема внутрь пиковая концентрация зофеноприла в плазме крови достигается через 1,19 часа; для зофеноприлата этот показатель составляет 1,36 часа [3].

Что дает высокая липофильность? В соответствии с канонами базисной фармакологии, – высокая липофильность обеспечивает накопление препарата в миокарде, выраженное и продолжительное ингибирование АПФ в сердце, а значит, регресс гипертрофии миокарда левого желудочка (ЛЖ). Обобщённые результаты исследований подтверждают возможность ИАПФ с

высоким тканевым сродством ингибировать синтез ангиотензина II «in vitro». Гипертрофия миокарда также уменьшается при хроническом применении зофеноприла и независимо от его антигипертензивного эффекта. Таким образом, ИАПФ с сульфгидрильными группами могут иметь преимущества в улучшении сосудистой функции и уменьшении повреждения миокарда в сравнении с ИАПФ, не содержащими сульфгидрильных групп.

Зофеноприл содержит две SH-группы, обладающие прямым антиоксидантным действием. По силе антиокислительной активности зофеноприл значительно превосходит другие ИАПФ [4]. Наличие SH-группы обеспечивает ему дополнительную прямую антиоксидантную активность. Именно SH-группа связывает свободные радикалы, наличие которых в клетке ответственно за процесс ее старения и которые являются одним из главных повреждающих факторов, ведущих к развитию дисфункции эндотелия сосудов, ухудшению эндотелий-зависимой вазодилатации при гипертонической болезни.

В целом ряде экспериментальных исследований было показано, что зофеноприл оказывает выраженное антиоксидантное действие, обусловленное наличием в его молекуле свободной сульфгидрильной группы [5, 6]. Благодаря такому эффекту зофеноприл подавляет выработку вазоконстрикторных факторов (в частности, эндотелина I) и т.н. молекул адгезии, стимулирует продукцию окиси азота и, таким образом, уменьшает эндотелиальную дисфункцию [7, 8, 9]. Антиоксидантная активность зофеноприла, впервые обнаруженная в экспериментальных исследованиях, имеет важное клиническое значение. Это было продемонстрировано С. Napoli и соавт. на нелеченых больных с артериальной гипертензией [10]. Они обнаружили, что у больных АГ атерогенные ЛПНП более легко окисляются по сравнению со здоровыми лицами. А как известно, окисленные ЛПНП обладают более выраженной атерогенной активностью, чем неокисленные. Способность ЛПНП окисляться у больных АГ значительно уменьша-

лась или нормализовывалась после 12-недельной терапии зофеноприлом, но не изменялась при лечении эналаприлом. Косвенным образом, с использованием конкурентного ингибитора нитрооксид-синтазы, получены доказательства, что у больных АГ ингибиторы АПФ увеличивают синтез оксида азота эндотелиальными клетками, причем эффект зофеноприла значительно более выражен, чем эффект эналаприла [11].

Следовательно, зофеноприл можно считать ингибитором АПФ выбора для первичной или вторичной профилактики атеросклероза (и, в частности, ИБС) у больных с АГ или СД.

В последние годы положительное влияние зофеноприла на эндотелий получило подтверждение в нескольких клинических испытаниях. Так, у пациентов с умеренной артериальной гипертензией зофеноприл достоверно уменьшал содержание продуктов перекисного окисления (гидропероксиды липопротеинов низкой плотности, 8-изопростаны, окисленные липопротеины низкой плотности) и молекул адгезии, а также увеличивал эндотелий-зависимую вазодилатацию. В то же время рамиприл, при сопоставимой гипотензивной эффективности, не оказывал существенного влияния на указанные маркеры эндотелиальной дисфункции [12]. В другом сравнительном исследовании было установлено, что зофеноприл в отличие от эналаприла достоверно снижает уровень малонового диальдегида (маркер окисляемости липопротеинов низкой плотности), нормализует содержание 8-изопростанов, а также уменьшает концентрацию асимметричного диметил-L-аргинина (конкурентный ингибитор эндотелиальной NO-синтазы) [13].

Таким образом, эффекты зофеноприла на контроль артериального давления и сердечно-сосудистую защиту явно поддерживают свою первостепенную роль для профилактики и лечения сердечно-сосудистых заболеваний.

На сегодняшний день в доступной научной медицинской литературе отчетливо просматриваются две точки зрения на группу ИАПФ. Первая сводится к тому, что поскольку механизм

действия всех ИАПФ подобен, то и их действие может рассматриваться в целом как «класс-эффект», поэтому из большого арсенала препаратов ИАПФ каждый может быть с одинаковым успехом назначен больным с сердечно-сосудистой патологией. Другая акцентирует внимание на том, что группа ИАПФ по химической структуре довольно неоднородна, и это обстоятельство должно обуславливать важные различия в индивидуальных фармакокинетических свойствах отдельных препаратов: концентрация ИАПФ в тканях, время наступления и спектр клинических эффектов, продолжительность их действия, способы выведения и т.д., следовательно, отдельные препараты ИАПФ могут иметь различия в клинической эффективности и особенностях применения.

Следует указать, что эффекты ИАПФ с разными фармакокинетическими и физико-химическими свойствами сравнивали в ряде клинических исследований. Одним из них было выполненное E. Malacco и соавт. многоцентровое рандомизированное исследование, в котором двойным слепым методом сравнивали антигипертензивные эффекты зофеноприла и лизиноприла у пожилых больных с артериальной гипертензией [14]. В исследование были включены мужчины и женщины (всего 181 больной) в возрасте 65 лет и старше с диастолическим артериальным давлением (АД) от 90 до 110 мм рт.ст. в положении сидя. Это исследование подтвердило данные литературы о высокой антигипертензивной эффективности и превосходной переносимости зофеноприла при его применении в дозе 30-60 мг/сут. При артериальной гипертензии зофеноприл в дозе 30-60 мг/сут позволяет достигнуть нормализации диастолического АД более чем в 80% случаев. Несмотря на относительно короткий период полужизни зофеноприла в плазме крови, его антигипертензивное действие при приеме 1 раз в день продолжается до 24 ч. Данное исследование было первым, в котором продемонстрирована высокая антигипертензивная эффективность зофеноприла у пожилых больных, в то время как ранее в

исследования включали преимущественно больных среднего возраста. Переносимость зофеноприла у пожилых больных была несколько лучше, чем лизиноприла, особенно в том, что касается побочных эффектов, потребовавших отмены ИАПФ.

Доказано, что зофеноприл по своему воздействию на артериальное давление не уступает другим ингибиторам АПФ. Например, в исследовании A.F. Pasini с соавт. установлена сопоставимая эффективность зофеноприла и рамиприла при гипертонической болезни [15]. По данным другого сравнительного многоцентрового исследования, зофеноприл столь же эффективно снижал артериальное давление у лиц пожилого возраста, что и эналаприл [16].

Зофеноприл выделяется среди других ингибиторов АПФ более выраженным и более длительным торможением активности АПФ в сердце. Зофеноприл вызывает более значительное, чем каптоприл, фозиноприл, эналаприл (на 70-90%) снижение активности АПФ в сердце через 4 часа после приема препарата внутрь, причем этот эффект сохраняется в течение 24 часов [17]. Благодаря своему мощному антиоксидантному действию зофеноприл ослабляет повреждение миокарда и нарушения его сократительной функции в условиях ишемии-реперфузии. Это проявляется в уменьшении высвобождения креатинфосфокиназы и лактатдегидрогеназы, более быстром восстановлении сократительной способности левого желудочка (ЛЖ) и увеличении коронарного кровотока. Зофеноприл также ослабляет реперфузионное повреждение эндотелия коронарных артерий, что проявляется быстрым восстановлением коронарного кровотока во время реперфузии. При АГ гипертрофия миокарда сопровождается существенными изменениями межклеточного матрикса. Интерстиций миокарда состоит из сети коллагеновых волокон, преимущественно I и III типов. Жесткость мышцы сердца определяется коллагеном I типа (80% коллагена миокарда), а эластичность коллагеном III типа (10% коллагена сердца), остальные

типы коллагена (II, IV-VI) в норме представлены в незначительном количестве. При АГ происходит сдвиг динамического равновесия между процессами синтеза и деградации коллагена, развивается интерстициальный и периваскулярный фиброз, преимущественно за счет коллагена I типа, что является причиной патологической ригидности миокарда, лежащей в основе нарушения диастолической функции.

В эксперименте проведено сравнение двух структурно различных ИАПФ, таких как зофеноприл (с сульфгидрильной группой) и лизиноприл (с карбоксильной группой), и антагониста рецепторов к ангиотензину II лозартана на предотвращение гипертрофии миокарда и отложение (распределение, распространение) коллагена у крыс со спонтанной гипертензией.

У всех получавших лечение снизилось АД и кардиальный индекс (отношение массы желудочков к массе тела). Обе переменных имели значительную корреляцию. Общее содержание коллагена желудочков сопоставимо уменьшилось во всех группах, получавших лечение. В отличие от препаратов сравнения зофеноприл значительно увеличил экспрессию коллагена III типа и улучшил соотношение I/III типы коллагена. Это позволяет предположить, что влияние этих лекарств на различные типы коллагена не зависит от образования ангиотензина II. Выявление подобной динамики соотношения коллагена при терапии каптоприлом указывает, что антиоксидантная сульфгидрильная группа этих ИАПФ может играть роль в распределении коллагена в процессе гипертрофии миокарда.

Клиническое исследование SMILE (Survival of Myocardial Infarction Long-Term Evaluation), начатое в 1995 году, до сих пор продолжает изучение зофеноприла для определения особенностей эффекта этого ингибитора АПФ [18].

В ходе различных этапов исследования, зофеноприл последовательно продемонстрировал преимущества в снижении заболеваемости и смертности после переднего инфаркта миокарда у больных инфар-

ктом миокарда с подъёмом ST, особенно у пациентов из групп риска, больных гипертонической болезнью и сахарным диабетом, у которых прогноз после инфаркта является наиболее неблагоприятным.

Результаты проекта SMILE, в котором приняли участие более 3500 пациентов с ишемической болезнью сердца демонстрируют, что зофеноприл в сочетании с ацетилсалициловой кислотой может снизить заболеваемость и смертность у пациентов с инфарктом миокарда в большей степени, чем лизиноприл и рамиприл. Кроме того, результаты клинического исследования SMILE-ISCHEMIA выявили интересные антиишемический и вазопротекторный эффекты зофеноприла, и эти свойства в значительной степени обеспечивают общий клинический эффект препарата [19].

Кардиопротективная роль зофеноприла поддерживается результатами рандомизированного двойного слепого исследования SMILE-ISCHEMIA, в котором 349 пациентов, перенёвших ИМ с сохранной функцией ЛЖ (фракция изгнания ЛЖ > 40%), в течение 6 мес получали зофеноприл 30-60 мг (n=177) или плацебо (n=172). При отсутствии различий между группами в контроле АД, сократительной функции ЛЖ и проводимой терапии, значительные отклонения ST-T-сегмента на амбулаторной электрокардиограмме (ЭКГ), изменения на ЭКГ или возникновение стенокардии в ходе стандартного нагрузочного теста, рецидив ИМ имел место у 20,3% пациентов в группе зофеноприла и 35,9% – плацебо. Депрессия ST-T на амбулаторной ЭКГ зарегистрирована у 22,7% пациентов, получавших плацебо, и 10,7%, получавших терапию ИАПФ. Депрессия ST-T во время нагрузочного теста возникла соответственно у 14,2 и 26,7% пациентов, получавших зофеноприл и плацебо, с более низкой пропорцией пациентов с ангинозными болями в группе зофеноприла (4,7% против 14,3%), значительной депрессией ST (14,2% против 26,7%) и серьёзными желудочковыми аритмиями (3,8% против 10,5%).

Анализ в подгруппах выявил, что благоприятное действие зофеноприла было более наглядным у пациентов с предшествующим ИМ или стенокардией, СД, АГ. Зофеноприл оказался эффективным у больных с острым ИМ старше 65 и 70 лет.

Ранние и поздние благоприятные клинические эффекты, наблюдаемые при лечении зофеноприлом у пациентов с передним ИМ, не подвергавшихся тромболизису, послужили основанием для проведения другого исследования SMILE-II. Его целью было продолжение исследования эффективности и безопасности зофеноприла в сравнении с лизиноприлом у пациентов, получивших тромболитическую терапию.

Данное исследование также было многоцентровым рандомизированным двойным слепым в параллельных группах, в нем приняли участие 1024 больных с острым ИМ после тромболитической терапии. ИАПФ (зофеноприл или лизиноприл) назначали в пределах 1,5–12 ч после завершения тромболитической терапии, стартовая доза зофеноприла 7,5 мг, лизиноприла 2,5 мг. Целевая доза зофеноприла 30 мг 2 раза в сутки, лизиноприла – 10 мг/сут. Длительность терапии – 6 нед.

Частота случаев артериальной гипотонии, связанной с приемом препаратов, оказалась достоверно ниже в группе зофеноприла – 3,2 и 4,4% через 2 и 5 сут соответственно, а в группе лизиноприла – 5,8 и 7,7%. Через 6 нед терапии частота артериальной гипотонии, связанной с приемом препаратов, равнялась 9,8% в группе лизиноприла против 6,7% у больных, получавших зофеноприл. Смертность в течение 6 нед терапии существенно не отличалась, составив 3,2% в группе зофеноприла и 4% в группе лизиноприла. Не выявлено существенных различий и в частоте других сердечно-сосудистых осложнений.

Таким образом, у пациентов с ИМ после тромболитической терапии ИАПФ зофеноприл по сравнению с лизиноприлом при одинаковой эффективности лучше переносится больными. Он обеспечивает достоверно более низкую частоту развития артериальной гипотонии, связанной с приемом данных лекарственных средств.

Ретроспективный анализ исследования SMILE-4 доказал высокую эффективность зофеноприла в сочетании с ацетилсалициловой кислотой в профилактике сердечно-сосудистых осложнений у пациентов, переживших острый инфаркт миокарда и имеющих артериальную гипертензию [20, 21]. В этих условиях, при сочетании с ацетилсалициловой кислотой эффективность зофеноприла оказалась достоверно выше эффективности рамиприла.

Кроме того, есть результаты прямого сравнения эффектов рамиприла и зофеноприла на сердечно-сосудистую смертность больных с хронической сердечной недостаточностью (СН) в условиях клинической практики пока не имеется. Первичной конечной точкой исследования была выживаемость пациентов в течение всего периода наблюдения. Группы были сходны во многих клинических параметрах. Средний период наблюдения этой когорты составил $6,1 \pm 1,2$ года. В целом, в течение периода наблюдения, мы наблюдали 45 смертей в группе, получавшей зофеноприл, и 48 – в группе рамиприла ($p=0,251$). Зофеноприл обеспечивал достоверно лучшую выживаемость у пациентов среднего возраста и старшего (отношение шансов 0,56, 95% доверительный интервал от 0,35 до 0,91), у мужчин (отношение шансов 0,57, 95% доверительный интервал от 0,30 до 0,98) и у больных с более низкой фракцией выброса (отношение шансов 0,52, 95% доверительный интервал от 0,26 до 0,97). Таким образом, зофеноприл является более эффективным у пожилых пациентов, пациентов мужского пола и пациентов с более низкой фракцией выброса [22].

Результаты исследования SMILE-4 [20], в котором приняли участие более 3500 пациентов с ишемической болезнью сердца послужили основанием для фармакоэкономического моделирования, проведённого нами. В соответствии с дизайном данного исследования считали, что пациенты, принимающие зофеноприл (Зокардис®), начинают

прием препарата в первые сутки после инфаркта миокарда в начальной дозе 7,5 мг/сут и на 5-й день пациенты были рандомизированы двойным слепым методом на группу получающую зофеноприл 30 мг два раза в день + аспирин 100 мг один раз в день или 5 мг рамиприла два раза в день + аспирин 100 мг один раз в день в течение 12 месяцев. Эффективность определяли по снижению общей смертности и числа случаев тяжелой ХСН в соответствии с результатами исследования SMILE. За 12 месяцев лечения основных сердечно-сосудистых событий (смертность и число случаев тяжелой сердечной недостаточности) произошло 105 случаев у 365 пациентов, получавших зофеноприл (29%) и 128 событий у 351 пациентов, получавших рамиприл (37%), ($p = 0,028$), преимущество зофеноприла статистически достоверно (95% доверительный интервал, 4%–49%). За показатель эффективности препаратов брали величину эффективности предотвращения основных сердечно-сосудистых событий в группе: для зофеноприла – 71%, для рамиприла – 63% [23].

Средняя стоимость зофеноприла для пациента в год была 65 700 тенге, рамиприла 15 476 тенге в соответствии с ценами Единого дистрибьютора в РК на 2013 год. Расходы, связанные с появлением сердечно-сосудистого события в соответствии с расчетами Приказа Министра здравоохранения Республики Казахстан от 8 января 2013 года №11: стоимость базового тарифа (78 656,87 тенге) \times весовой коэффициент клинико-затратной группы (2,7540) = 216 621,0 тенге. Таким образом, стоимость сердечно-сосудистых событий на 1 пациента при использовании зофеноприла составили $105 \times 216\,621 / 365 = 62\,315,6$ тенге (число случаев в группе \times стоимость случая / число пациентов в группе), стоимость при использовании рамиприла составила $128 \times 216\,621 / 351 = 78\,995,7$ тенге. Общие затраты стоимость препарата + стоимость сердечно-сосудистых событий на одного пациента составили в случае использования зофеноприла – 128 015,6 тенге, рамиприла – 94 471,7 тенге.

Как следует из этих расчетов, использование зофеноприла имеет

большой клинический эффект, но для его обеспечения требуются и несколько большие затраты. Показатель приращения эффективности затрат (ICER) в виде инкрементального коэффициента был рассчитан по формуле: затраты при использовании зофеноприла – затраты при использовании рамиприла / эффективность зофеноприла – эффективность рамиприла = 4 192,9. Это значит, что каждый дополнительный случай предотвращения тяжелого исхода ишемической болезни сердца будет стоить системе здравоохранения 4 200 тенге на одного пациента.

В этом же исследовании SMILE-4 можно выделить подгруппу пациентов с гипертензией и проанализировать частоту неблагоприятных сердечно-сосудистых событий при лечении зофеноприлом и рамиприлом [21]. Так, тяжелых сердечно-сосудистых исходов было зарегистрировано 84 у 273 пациентов, принимавших зофеноприл (31%) и 99 у 252 пациентов, принимавших рамиприл (39%). Эффективность предотвращения тяжелых исходов в группе зофеноприла – 69%, в группе рамиприла – 61% ($p = 0,041$).

Стоимость использования в течение года зофеноприла – 65 700 тенге, рамиприла 15 476 тенге. Затраты на возникшие в период годового лечения зофеноприлом сердечно-сосудистые события – $84 \times 216\,621 / 273 = 66\,625,6$ тенге, рамиприлом – $99 \times 216\,621 / 252 = 85\,101,1$ тенге. Затраты на использование зофеноприла – 132 325,6 тенге, рамиприла – 100 577,1 тенге.

Показатель приращения эффективности затрат (ICER): $(132\,325,6 - 100\,577,1) / (69 - 61) = 3\,968,6$.

Можно считать, что за дополнительный эффект предупреждения тяжелых исходов при лечении пациентов с артериальной гипертензией зофеноприлом в течение года на одного пациента придется оплатить не более 4000 тенге, это однозначно свидетельствует о большей выгоды использования зофеноприла в группе пациентов с артериальной гипертензией.

Резюмируя, считаем возможным указать, что препарат зофеноприл – ИАПФ пролонгированного дей-

ствия с двумя SH-группами обладает выраженным антигипертензивным эффектом, снижает оксидативный стресс, улучшает выработку NO у больных с АГ, что свидетельствует о кардио и васкулопротективных эффектах за счет замедления прогрессирования эндотелиальной дисфункции и атерогенеза, приводя к уменьшению ремоделирования сердца и сосудов. Вероятно, за счет высокой липофильности и антиоксидантного эффекта реализуется ряд таких дополнительных фармакологических эффектов зофеноприла, как предотвращение эндотелиальной дисфункции, уменьшение развития толерантности к нитратам, антиишемическое, противовоспалительное и антиатерогенное действия. В силу этих качеств зофеноприл считается препаратом первого ряда для лечения АГ в сочетании с ГЛЖ и дисфункцией ЛЖ, после перенесенного ИМ и мозгового инсульта, больных с сахарным диабетом, диабетической и недиабетической нефропатией, протеинурией и микроальбуминурией, каротидным атеросклерозом, мерцательной аритмией и метаболическим синдромом.

Выводы

Зофеноприл – ингибитор АПФ с высокой тканевой аффинностью, обладающий кардио и вазопротективными свойствами с дополнительными преимуществами – высокой антиоксидантной активностью, что позволяет использовать его для увеличения эффективности фармакотерапии основных сердечно-сосудистых болезней. Применение зофеноприла (препарата Зокардис®) клинически и фармакоэкономически целесообразно в кардиологической практике при инфаркте миокарда и при артериальной гипертензии в качестве препарата доминирующего среди группы ингибиторов ангиотензин-превращающего фермента. Анализ соотношения стоимость / эффективность свидетельствует о фармакоэкономической целесообразности преимущественного выбора именно препарата зофеноприл.

Список литературы
находится в редакции

Зокардис® 7,5 Зокардис® 30

УТВЕРЖДЕНА
Приказом Комитета контроля медицинской
и фармацевтической деятельности
Министерства здравоохранения
Республики Казахстан
от 16.05.2013 №463

Торговое название

Зокардис® 7,5
Зокардис® 30

Международное непатентованное название

Зофеноприл

Лекарственная форма

Таблетки, покрытые оболочкой 7,5 мг и 30 мг

Состав

Одна таблетка содержит

активное вещество – зофеноприла кальция 7,5 мг и 30 мг (эквивалентно 7,2 мг и 28,7 мг зофеноприла);

вспомогательные вещества:

состав ядра: целлюлоза микрокристаллическая, лактозы моногидрат, крахмал кукурузный, магния стеарат, кремния диоксид коллоидный безводный

состав оболочки: гипромеллоза, титана диоксид (Е171), макрогол 400, макрогол 6000.

Описание

Зокардис® 7,5 мг: таблетки круглой формы, с двояковыпуклой поверхностью, покрытые оболочкой белого цвета (для дозировки 7,5 мг).

Зокардис® 30 мг: таблетки продолговатой формы, покрытые оболочкой белого цвета, с риской на обеих сторонах (для дозировки 30 мг).

Фармакотерапевтическая группа

Препараты, влияющие на систему ренин-ангиотензин. Ангиотензинконвертирующего фермента (АКФ) ингибиторы. Зофеноприл.
Код АТХ: С09АА15

Фармакологические свойства

Фармакокинетика

Зофеноприл кальция является пролекарством, поскольку активным ингибитором является свободное сульфгидрильное соединение – зофеноприлат – получаемое путем тизотрифного гидролиза.

Абсорбция

Зофеноприл кальция быстро и полностью абсорбируется при пероральном приеме и подвергается почти полному превращению в зофеноприлат, максимальная концентрация которого в крови достигается через 1,5 часа после приема пероральной дозы Зокардиса®. Кинетика однократной дозы является линейной в интервале доз 10–80 мг зофеноприла кальция. После применения 15–60 мг зофеноприла кальция в течение 3 недель накопление не наблюдается. Присутствие пищи в желудочно-кишечном тракте снижает скорость, но не степень абсорбции.

Распределение

Приблизительно 88% циркулирующей радиоактивности, измеренной *ex-vivo* после приема дозы зофеноприла кальция, меченой радиоактивным изотопом, связывается с белком плазмы, и установившийся объем распределения составляет 96 литров.

Метаболизм

В моче человека после приема дозы зофеноприла кальция, меченой радиоактивным изотопом были идентифицированы восемь метаболитов, составляющие 76% радиоактивности мочи. Основным метаболитом является зофеноприлат (22%), который затем метаболизируется несколькими путями, включая конъюгацию с глюкуроновой кислотой (17%), циклизацию и конъюгацию с глюкуроновой кислотой (13%), конъюгацию с цистеином (9%) и 5-метилирование тиоловой группы (8%). После перорального приема зофеноприла кальция период полувыведения зофеноприлата составляет 5,5 часов, а его общий клиренс – 1300 мл/мин.

Выведение

Меченый радиоактивным изотопом зофеноприлат, введенный внутривенно, выводится с мочой (76%) и калом (16%), а после пероральной меченой радиоактивным изотопом дозы зофеноприла кальция в моче и кале соответственно обнаруживаются 69% и 26% радиоактивности, что свидетельствует о наличии двух путей элиминации – почки и печень.

Фармакокинетика у пожилых пациентов

При нормальной почечной функции у пожилых пациентов коррекции дозы не требуется.

Фармакокинетика при почечной дисфункции

Основываясь на сравнении ключевых фармакокинетических параметров зофеноприлата, оценка которых проводилась после перорального применения зофеноприла кальция, меченого радиоактивным изотопом, обнаружено, что у пациентов с почечной недостаточностью легкой степени (клиренс креатинина >45 и <90 мл/мин) зофеноприл выводится из организма с той же скоростью, что и у пациентов с нормальной почечной функцией (клиренс креатинина >90 мл/мин).

У пациентов с почечной недостаточностью средней и тяжелой степени (7–44 мл/мин) скорость элиминации снижена приблизительно до 50% от нормальной. Это указывает на то, что данной группе пациентов следует назначать половину обычной начальной дозы Зокардиса®.

У пациентов в терминальной стадии заболевания почек, находящихся на гемодиализе и перитонеальном диализе, скорость элиминации снижена до 25% от нормальной. Это указывает на то, что данной группе пациентов следует назначать четверть обычной начальной дозы Зокардиса®.

Фармакокинетика при дисфункции печени

У пациентов с дисфункцией печени легкой или средней степени тяжести, которым давали однократную дозу зофеноприла кальция, меченого радиоактивным изотопом, значения T_{max} и C_{max} для зофеноприлата были сходны со значениями, полученными у здоровых пациентов. Однако значения ППК (площади под кривой, АUC) у пациентов с циррозом были приблизительно в два раза больше по сравнению со значениями ППК у нормальных пациентов, указывая на то, что пациентам с дисфункцией печени легкой или средней степени тяжести следует назначать половину начальной дозы Зокардиса®, назначаемой пациентам с нормальной функцией печени.

Данные по фармакокинетике зофеноприла и зофеноприлата у пациентов с дисфункцией печени тяжелой степени отсутствуют, поэтому этим пациентам зофеноприл противопоказан.

Фармакодинамика

Благоприятное действие Зокардиса® в случаях артериальной гипертензии и острого инфаркта миокарда является результатом, главным образом, супрессии плазматической ренин-ангиотензин-альдостероновой системы. Результатом ингибирования АПФ (Ki 0,4 нМ в легких кролика для аргининовой соли зофеноприлата) является снижение уровня ангиотензина II в плазме крови, которое приводит к снижению сосудосуживающей активности и к пониженной секреции альдостерона. Несмотря на то, что данное снижение является сравнительно небольшим, наряду с потерей натрия и жидкости возможно некоторое увеличение концентрации калия в сыворотке крови. Результатом прекращения отрицательной обратной связи ангиотензина II на секрецию ренина является увеличение активности плазменного ренина. Активность АПФ в плазме АПФ в течение 24 часов после однократного приема зофеноприла кальция в дозе 30 мг и 60 мг подавляется соответственно на 53,4% и 74,4%.

В результате ингибирования АПФ повышается активность циркулирующей и локальной калликреин-кининовой системы, которая содействует периферической вазодилатации путем активации простагландиновой системы. Не исключено, что гипотензивный эффект зофеноприла кальция связан с данным механизмом, являющимся, возможно, одной из причин возникновения побочных эффектов.

У пациентов с артериальной гипертензией применение Зокардиса® приводит к снижению артериального давления в положении лежа и стоя в, приблизительно, одинаковой степени с отсутствием компенсаторного увеличения частоты сердечных сокращений. Среднее системное сосудистое сопротивление после применения Зокардиса® имеет тенденцию к уменьшению. У некоторых пациентов для достижения оптимального снижения артериального давления требуется несколько недель терапии. Стабильный гипотензивный эффект достигается путем длительной терапии.

Внезапное прерывание терапии не было связано с резким повышением артериального давления. В настоящее время данные относительно действия Зокардиса® на заболеваемость и смертность пациентов, страдающих артериальной гипертензией, отсутствуют.

Клинический эффект, достигаемый в результате своевременного применения Зокардиса® при инфаркте миокарда, может быть связан со многими факторами, такими, как снижение уровня ангиотензина II в плазме (т.е. подавление процесса ремоделирования желудочков, который может отрицательно влиять на прогноз в случае инфаркта) и увеличение концентрации дилататоров в плазме и клетках (простагландин-кининовая система). Рандомизированное плацебо-контролируемое клиническое исследование зофеноприла проведено с участием 1556 пациентов инфарктом миокарда передней стенки, которые не подвергались тромболитической терапии. Лечение было начато в течение 24 часов и продолжалось на протяжении 6 недель. Частота первичной комбинированной конечной точки (тяжелая сердечная недостаточность и/или смерть в течение 6 недель)

была снижена у пациентов, которых лечили зофеноприлом (зофеноприл 7,1%, плацебо 10,6%). В течение одного года коэффициент выживаемости в группе пациентов, принимавших Зокардис®, был выше, чем в группе не принимавших Зокардис®.

Показания к применению

- эссенциальная артериальная гипертензия легкой и средней степени тяжести
- пациенты с острым инфарктом миокарда с симптомами сердечной недостаточности, стабильными показателями гемодинамики и не получавших ранее тромболитическую терапию, в течение первых 24 часов.

Способ применения и дозы

Зокардис® можно принимать до, во время или после еды. Доза должна быть подобрана индивидуально.

Артериальная гипертензия

Подбор необходимой дозы следует проводить путем измерения артериального давления непосредственно перед принятием следующей дозы. Дозу следует увеличивать с интервалом в четыре недели.

Пациенты без водно-солевого дефицита

Лечение следует начинать с дозы 15 мг один раз в сутки и повышать дозу до достижения оптимального артериального давления.

Обычно эффективная доза составляет 30 мг в сутки.

Максимальная доза составляет 60 мг (2 таблетки Зокардис® 30) в сутки, принимаемая однократно или разделенных на два приема (по 1 таблетке).

В случае неадекватной реакции организма могут быть добавлены другие гипотензивные препараты, такие, например, как диуретики.

Пациенты с подозрением на наличие водно-солевого дефицита

Артериальная гипотензия после приема первой дозы может наблюдаться у пациентов из группы повышенного риска. В начале терапии ингибиторами ангиотензин-превращающего фермента (АПФ) необходимо устранить солевой и/или водный дефицит, прекратить терапию диуретиками в течение двух-трех дней до начала приема ингибитора АПФ, начиная с дозы, составляющей 15 мг в сутки. Если это невозможно, то следует начать с дозы 7,5 мг в сутки.

Пациентов с высоким риском наступления тяжелой острой артериальной гипотензии следует внимательно наблюдать предпочтительно в стационарных условиях до тех пор, пока будет достигнут максимальный эффект после применения первой дозы, и всякий раз, когда увеличивают дозу ингибитора АПФ и/или диуретика. Все это также относится к пациентам со стенокардией или цереброваскулярным заболеванием, у которых чрезмерная артериальная гипотензия может приводить к инфаркту миокарда или к острому нарушению мозгового кровообращения.

Дозировка у пациентов с поражением почек или находящихся на диализе

У пациентов, страдающих артериальной гипертензией с патологией почек легкой степени (клиренс креатинина > 45 мл/мин.) могут применяться те же дозы и режим приема Зокардиса® (один раз в сутки), что и у пациентов с нормальной функцией почек. У пациентов со средней и тяжелой степенью нарушения функции почек (клиренс креатинина < 45 мл/мин.) Зокардис® следует применять в половинной терапевтической дозе; режим дозирования (один раз в сутки) не требует изменения.

Начальная доза и дозовый режим Зокардиса® для пациентов, страдающих артериальной гипертензией и находящихся на диализе, составляет ¼ дозы, назначаемую пациентам с нормальной функцией почек.

Недавние клинические исследования показали

высокую частоту анафилактикоподобных реакций у пациентов, принимающих ингибиторы АПФ, во время гемодиализа с применением диализных мембран с высокой пористостью

способностью или во время афереза липидов низкой плотностью.

Дозировка у пожилых пациентов

У пожилых пациентов с нормальным клиренсом креатинина не требуется корректировки дозы.

У пожилых пациентов с пониженным клиренсом креатинина (менее чем 45 мл/мин.) рекомендуется прием ½ дневной дозы один раз в сутки.

Клиренс креатинина может быть рассчитан, исходя из суточного креатинина, по следующей формуле:

$$\text{Клиренс креатинина (мл/мин)} = \frac{(140 - \text{возраст}) \times \text{вес (кг)}}{72 \times \text{сыворот. креатинин (мг/дл)}} \times 1,2$$

Приведенная выше формула позволяет рассчитать клиренс креатинина у мужчин. Для женщин полученное значение следует умножить на 0,85.

Дозировка при нарушениях функции печени

У пациентов, страдающих артериальной гипертензией и нарушением функции печени легкой или средней степени тяжести начальная доза Зокардиса® составляет половину дозы, применяемой у пациентов с нормальной функцией печени.

Пациентам с тяжелой степенью нарушения функции печени Зокардис® противопоказан.

Острый инфаркт миокарда

Лечение Зокардисом® следует начинать в течение 24 часов после появления первых симптомов инфаркта миокарда и продолжать в течение шести недель.

Следует применять следующую схему дозировки:

1 и 2 сутки: 7,5 мг каждые 12 часов

3 и 4 сутки: 15 мг каждые 12 часов

5 сутки и далее: 30 мг каждые 12 часов

- В случае низкого систолического артериального давления (Гиперчувствительность к зофеноприлу кальция, к любому другому ингибитору АПФ или к одному из вспомогательных веществ, входящих в состав препарата
- ангионевротический отек в анамнезе, связанный с предшествующим лечением ингибитором АПФ
- наследственный/идиопатический ангионевротический отек
- тяжелая степень нарушения функции печени
- тяжелые нарушения функции почек у пациентов с инфарктом миокарда
- беременность
- женщины детородного возраста, не применяющие эффективную контрацепцию.
- билатеральный стеноз почечной артерии или односторонний стеноз почечной артерии в случае одной почки
- детский и подростковый возраст до 18 лет

Лекарственные взаимодействия

Не рекомендуется совместное применение со следующими средствами

Калийсберегающие диуретики или препараты калия.

Ингибиторы АПФ уменьшают вызванную диуретиком потерю калия. Калийсберегающие диуретики, например, спиронолактон, триамтерен или амилорид, препараты калия или заменители солей, содержащие калий, могут привести к значительному увеличению уровня калия в сыворотке. Если вследствие установленной гипокалиемии показано совместное применение этих медикаментов, то их следует использовать с осторожностью, а также с частым контролем сывороточного калия и ЭКГ.

При совместном применении со следующими средствами требуется соблюдение мер предосторожности

Диуретики (тиазидные или петлевые).

Предшествующее лечение высокими дозами диуретиков может привести к обезвоживанию и появлению риска развития артериальной гипотензии на начальной стадии лечения зофеноприлом. Гипотензивные эффекты можно уменьшить путем отмены диуретиков, увеличения потребления жидкости или соли или начиная лечение с низких доз зофеноприла.

Литий. Сообщалось об обратном увеличении концентрации сывороточного лития и его токсичности при совместном назначении лития с ингибиторами АПФ. Совместное применение тиазидных диуретиков с препаратами лития может повышать риск литиевой интоксикации. Эта опасность возрастает на фоне приема ингибиторов АПФ, которые также повышают риск литиевой интоксикации..

Поэтому Зокардис® не рекомендуется назначать вместе с литием, а в случае такой необходимости следует тщательно контролировать уровень лития в сыворотке.

Препараты золота. Сообщалось, что у пациентов, принимающих ингибиторы АПФ, чаще развиваются нитритоидные реакции (симптомы вазодилатации, включая прилив крови, тошноту, головокружение и гипотензию, которые могут носить весьма тяжелый характер).

Анестезирующие лекарственные препараты. Ингибиторы АПФ способны усиливать гипотензивный эффект анестезирующих лекарственных препаратов.

Наркотические средства/трициклические антидепрессанты/антипсихотики/барбитураты Может встречаться ортостатическая артериальная гипотензия.

Другие гипотензивные средства (напр., бета-блокаторы, альфа-блокаторы, антагонисты кальция). Возможен аддитивный гипотензивный эффект или потенцирование действия препаратов. Нитроглицерин, другие нитраты и вазодилаторы следует применять с осторожностью.

Циметидин. Возможно увеличение риска возникновения гипотензивного эффекта.

Циклоспорин. Повышенный риск дисфункции почек при совместном применении ингибиторов АПФ.

Аллопуринол, прокаинамид, цитостатики и иммунодепрессанты. При совместном применении с ингибиторами АПФ повышается риск возникновения реакций гиперчувствительности. Данные по другим ингибиторам АПФ указывают на повышенный риск лейкопении при совместном использовании с препаратами данной группы.

Противодиабетические средства. В редких случаях ингибиторы АПФ усиливают гипогликемические эффекты инсулина и пероральных противодиабетических средств (напр., сульфонилмочевина) у пациентов с сахарным диабетом. В таких случаях, при совместном назначении с ингибиторами АПФ, возможно, необходимо уменьшить дозу противодиабетических средств.

Гемодиализ с использованием диализных мембран с высокой пропускной способностью. При одновременном применении с ингибиторами АПФ повышается риск возникновения анафилактикоидных реакций.

Цитостатики, иммунодепрессанты, системные кортикостероиды и прокаинамид. Совместное применение с ингибиторами АПФ может привести к повышенному риску возникновения лейкопении.

Следует учесть при совместном назначении

Нестероидные противовоспалительные средства (включая АСК в дозе ≥ 3 г/день). Прием нестероидных противовоспалительных средств может уменьшить гипотензивный эффект ингибитора АПФ. Кроме того, было описано, что НПВС и ингибиторы АПФ дополнительно повышают уровень сывороточного калия, в то время как функция почек может ухудшаться. Эти эффекты являются, в принципе, обратимыми и встречаются особенно у пациентов с нарушенной функцией почек. В редких случаях наблюдается острая почечная недостаточность, особенно у пациентов с нарушенной функцией почек, например, у пожилых или обезвоженных пациентов.

Антациды. Уменьшают биодоступность ингибиторов АПФ.

Симптоматиметики. Могут уменьшить гипотензивный эффект ингибиторов АПФ. Необходимо тщательно наблюдать за такими пациентами, чтобы убедиться в достижении желаемого эффекта.

Пища. Может снизить скорость, но не степень абсорбции зофеноприла кальция.

Дополнительная информация

Клинические данные относительно прямого взаимодействия зофеноприла с другими лекарственными средствами, которые метаболизируются ферментами цитохрома Р, отсутствуют. Однако исследования метаболизма *in vitro*, проведенные с зофеноприлом, продемонстрировали отсутствие потенциального взаимодействия с лекарством, которое метаболизируется ферментами цитохрома Р.

Особые указания

Артериальная гипотензия

Так же, как и другие ингибиторы АПФ, Зокардис® может вызвать резкое снижение артериального давления, особенно после первой дозы, хотя симптоматическая артериальная гипотензия редко наблюдается у пациентов с неосложненной артериальной гипертензией.

Более вероятно ее появление у пациентов с нарушением водно-солевого обмена вследствие терапии диуретиками, диеты с ограничением соли, вследствие диализа, диареи или рвоты, а также при тяжелой ренин-зависимой артериальной гипотензии.

У пациентов с тяжелой сердечной недостаточностью и с сопутствующей почечной недостаточностью или без таковой наблюдалась симптоматическая артериальная гипотензия. Это явление более вероятно у пациентов с более высокой степенью сердечной недостаточности, что выражается в применении высоких доз петлевых диуретиков, гипонатриемией или почечной дисфункцией. У пациентов с повышенным риском симптоматической артериальной гипотензии лечение следует начинать под тщательным медицинским наблюдением, предпочтительно в условиях стационара, начиная с низких доз. К подбору дальнейших доз необходимо подходить с осторожностью.

На начальной стадии терапии Зокардисом® лечение диуретиками следует, по возможности, временно прекратить.

Этот подход применим также к пациентам со стенокардией или с цереброваскулярной патологией, у которых чрезмерное уменьшение артериального давления может привести к инфаркту миокарда или острому нарушению мозгового кровообращения.

Если развивается артериальная гипотензия, пациента следует положить на спину. Может потребоваться внутривенное введение физиологического солевого раствора для восполнения ОЦК. Появление артериальной гипотензии после принятия

первой дозы не исключает последовательного титрованного подбора дозы лекарства после проведения эффективного лечения.

У некоторых пациентов с сердечной недостаточностью и нормальным или низким артериальным давлением Зокардис® может вызывать дополнительное снижение артериального давления. Этот эффект предсказуем и обычно не служит причиной для отмены лечения. Если артериальная гипотензия становится симптоматической, может потребоваться уменьшение дозы или отмена Зокардиса®.

Артериальная гипотензия при остром инфаркте миокарда

У пациентов с острым инфарктом миокарда, при наличии риска возникновения дополнительной серьезной гемодинамической недостаточности вследствие лечения вазодилатором, лечение Зокардисом® начинать нельзя. Таковыми являются пациенты с систолическим артериальным давлением < 100 мм рт. ст. или с кардиогенным шоком. Лечение Зокардисом® таких пациентов с острым инфарктом миокарда может привести к тяжелой артериальной гипотензии. В случае персистирующей артериальной гипотензии (систолическое артериальное давление < 90 мм рт. ст. в течение более одного часа) лечение Зокардисом® следует прервать. У пациентов с тяжелой сердечной недостаточностью после острого инфаркта миокарда Зокардис® следует назначать только пациентам со стабильной гемодинамикой.

Пациенты с острым инфарктом миокарда в сочетании с нарушением функции печени

Эффективность и безопасность применения Зокардиса® у пациентов с инфарктом миокарда в сочетании с нарушением функции печени установлена не была. Поэтому у таких пациентов данный препарат применять не следует.

Пожилые пациенты

У пациентов старше 75 лет с инфарктом миокарда Зокардис® следует применять с осторожностью.

Пациенты с реноваскулярной артериальной гипертензией

При лечении ингибиторами АПФ пациентов с реноваскулярной артериальной гипертензией и уже имеющимся билатеральным стенозом почечных артерий или односторонним стенозом почечной артерии у пациентов с одной почкой существует повышенный риск возникновения тяжелой гипотензии и почечной недостаточности. При этом лечение диуретиками может служить способствующим фактором. Почечная недостаточность может сопровождаться лишь небольшими изменениями уровня сывороточного креатинина даже у пациентов с односторонним стенозом почечной артерии. Если все же это считается абсолютно необходимым, то лечение Зокардисом® следует начинать в стационаре под пристальным медицинским наблюдением с низких доз, осторожно подбирая следующие дозы. Лечение диуретиками следует временно прекратить при начале терапии Зокардисом®, и в течение первых нескольких недель терапии следует тщательно следить за функцией почек.

Пациенты с почечной недостаточностью

У пациентов с почечной недостаточностью Зокардис® следует применять с осторожностью, поскольку им требуется пониженная доза. Во время терапии следует проводить соответствующий тщательный контроль функции почек. Сообщалось о почечной недостаточности при назначении ингибиторов АПФ, главным образом, у пациентов с тяжелой сердечной недостаточностью или у страдающих заболеваниями почек, включая стеноз почечной артерии. У некоторых пациентов без явной уже существующей патологии почек происходило увеличение концентрации мочевины и креатинина в крови, особенно при совместном назначении диуретиков. Может потребоваться снижение дозы ингибитора АПФ и/или прекращение приема диуретика. В течение первых нескольких недель терапии рекомендуется тщательное наблюдение за функцией почек.

Эффективность и безопасность применения Зокардиса® у пациентов с инфарктом миокарда с нарушением функции почек установлена не была. Поэтому при наличии почечной недостаточности (сывороточный креатинин ≥ 2,1 мг/дл и протеинурия ≥ 500 мг/день) и инфаркта миокарда Зокардис® применять не следует.

У пациентов, находящихся на диализе с использованием полиакрилонитрильных мембран с высокой пропускной способностью (напр., AN 69) и которых лечат ингибиторами АПФ, вероятно развитие анафилактикоидных реакций, таких, как отек лица, прилив крови, гипотензия и одышка в течение первых минут гемодиализа. Рекомендуется использовать альтернативную мембрану или альтернативный гипотензивный препарат. Эффективность и безопасность применения Зокардиса® у пациентов с инфарктом миокарда, подвергающихся диализу, установлена не была. Поэтому у таких пациентов этот препарат применять не следует.

Пациенты, у которых проводится ЛПНП-аферез (плазмаферез липопротеинов низкой плотности)

У пациентов, принимающих ингибиторы АПФ и у которых проводится ЛПНП-аферез (плазмаферез липопротеинов низкой плотности) с помощью декстрана сульфата, могут развиваться анафилактикоидные реакции, подобные тем, которые встречаются у пациентов, подвергающихся гемодиализу с использованием мембран с высокой пропускной способностью (см. выше). Таким пациентам рекомендуется применение лекарства из другого класса гипотензивных средств.

Анафилактические реакции при проведении десенсибилизации против яда насекомых или после укусов насекомых

Изредка у пациентов, получающих ингибиторы АПФ, во время десенсибилизирующей терапии (напр., яд перепончатокрылых насекомых) или после укусов насекомых развивались угрожающие жизни анафилактические реакции. При временной отмене ингибиторов АПФ возникновения данных реакций у пациентов удалось избежать, однако они возникали после непреднамеренного возобновления приема препарата. Поэтому при назначении десенсибилизирующей терапии пациентам, принимающим ингибиторы АПФ, следует соблюдать меры предосторожности.

Трансплантация почки

Клинический опыт в отношении применения Зокардиса® у пациентов с недавней трансплантацией почки в анамнезе отсутствует.

Первичный альдостеронизм

Пациенты с первичным альдостеронизмом обычно не реагируют на гипотензивные лекарства, действующие как ингибиторы ренин-ангиотензиновой системы. Поэтому использование этого лекарства не рекомендуется.

Ангионевротический отек

У пациентов, принимающих ингибиторы АПФ, может возникнуть ангионевротический отек лица, конечностей, губ, слизистых оболочек, языка, голосовых складок и/или гортани, зачастую в первые недели лечения. Однако в редких случаях тяжелый ангионевротический отек может развиться после длительного лечения ингибитором ангиотензин-превращающего фермента. Лечение ингибиторами АПФ следует немедленно прекратить и заменить препаратом, принадлежащим к другому классу лекарственных средств.

Ангионевротический отек, с вовлечением языка, голосовых складок или гортани, может приводить к летальному исходу. Следует оказать экстренную медицинскую помощь, которая включает в себя (но не обязательно этим ограничивается) немедленное подкожное введение раствора адреналина 1:1000 (0,3–0,5 мл) или медленное внутривенное введение раствора адреналина 1 мг/мл (который следует разбавить согласно инструкции) при тщательном контроле ЭКГ и артериального давления. Пациента следует поместить в стационар и наблюдать не менее 12–24 часов и не выписывать до полного исчезновения развившихся симптомов.

Даже в случаях возникновения отека с вовлечением только языка, при отсутствии дыхательной недостаточности, пациентам требуется наблюдение, поскольку лечения антигистаминными и кортикостероидными средствами может быть недостаточно. Ингибиторы АПФ чаще вызывают ангионевротический отек у чернокожих пациентов, чем у нечернокожих.

Пациенты с ангионевротическим отеком другой этиологии в анамнезе при приеме ингибиторов АПФ находятся в группе повышенного риска в отношении развития этой патологии.

Кашель

Во время лечения Зокардисом® может развиваться сухой непродуктивный кашель, который исчезает после прекращения применения Зокардиса®. При дифференциальной диагностике кашля следует учитывать вариант кашля, вызванного применением ингибиторов АПФ.

Печеночная недостаточность

В редких случаях применение ингибиторов АПФ сопровождалось синдромом, который начинается с холестатической желтухи с последующим развитием молниеносного некроза печени и заканчивается (иногда) летальным исходом. Механизм данного синдрома неясен. Пациентам, у которых на фоне лечения ингибиторами АПФ развивается желтуха или выраженное увеличение уровня печеночных ферментов, необходимо отменить ингибиторы АПФ и обеспечить соответствующий медицинский уход.

Гиперкалиемия

Во время лечения ингибитором АПФ может наблюдаться гиперкалиемия.

Повышенный риск развития гиперкалиемии имеется в следующих случаях: почечная недостаточность, сахарный диабет; совместное применение калийсберегающих диуретиков, калиевых добавок или заменителей солей, содержащих калий, а также действующих веществ, вызывающих увеличение сывороточного калия (напр., гепарин). Если же одновременное применение вышеуказанных препаратов считается уместным, то их следует использовать при частом контроле сывороточного калия.

Хирургия/анестезия

У пациентов, подвергающихся обширным хирургическим вмешательствам или во время анестезии, ингибиторы АПФ могут вызвать артериальную гипотензию или даже шок, сопровождающийся артериальной гипотензией, поскольку они могут блокировать образование ангиотензина II в результате компенсаторного высвобождения ренина. Если отказаться от приема ингибитора АПФ невозможно, то следует внимательно контролировать ОЦК и объем плазмы.

Стеноз устья аорты и отверстия митрального клапана/гипертрофическая кардиомиопатия

Ингибиторы АПФ следует применять с осторожностью у пациентов со стенозом отверстия митрального клапана и наличием препятствий для оттока крови из левого желудочка.

Нейтропения/агранулоцитоз

Сообщалось о возникновении нейтропении/агранулоцитоза, тромбоцитопении и анемии у пациентов, принимающих ингибиторы АПФ. Риск появления нейтропении связан с величиной дозы и типом АПФ и зависит от клинического статуса пациента. Нейтропения редко развивается у пациентов с неосложненной клинической картиной. Нейтропения может развиваться у пациентов с легкой степенью почечной недостаточности и особенно при патологии сосудов, как проявлении коллагеноза (напр., системной красной волчанке), склеродермии, при лечении иммунодепрессантами, аллопуринолом, прокаинамидом, а также при сочетании этих осложняющих факторов. У небольшого количества этих пациентов развивались тяжелые инфекционные процессы, которая в некоторых случаях не поддавалась интенсивной антибиотикотерапии.

При назначении зофеноприла таким пациентам рекомендуется определять количество лейкоцитов и лейкоцитарную формулу до назначения препарата, затем - в первые 3 месяца лечения зофеноприлом - каждые 2 недели, и в дальнейшем - проводить периодический контроль. Во время лечения все пациенты должны быть информированы о необходимости сообщать о любых признаках инфекции (напр., воспаление глотки, лихорадка), при которых необходимо определять лейкоцитарную формулу. При обнаружении нейтропении или подозрении на нейтропению (количество нейтрофилов менее 1000/мм³) зофеноприл и другие сопутствующие препараты необходимо отменить.

После отмены ингибитора АПФ количество нейтрофилов достигает привычного уровня.

Псориаз

У пациентов, страдающих псориазом, ингибиторы АПФ следует применять с осторожностью.

Протеинурия

Протеинурия может встречаться, в частности, у пациентов с уже имеющейся дисфункцией почек или принимающих относительно высокие дозы ингибиторов АПФ. У пациентов с заболеванием почек в анамнезе необходимо определять содержание белка в моче (тест-полоска в первой утренней порции мочи) до лечения и периодически после его начала.

Пациенты с сахарным диабетом

У пациентов с сахарным диабетом, ранее принимавших пероральные противодиабетические средства или инсулин, в первый месяц лечения ингибитором АПФ следует тщательно контролировать уровень глюкозы в крови.

Раса

Хотя проявление гипотензивного действия наблюдалось у лиц всех исследуемых рас, тем не менее, реакция организма у чернокожих пациентов, страдающих артериальной гипертензией (обычно это популяции, в которых наблюдается низкорениновая форма артериальной гипертензии) на монотерапию ингибитором АПФ в среднем является менее выраженной чем у нечернокожих пациентов. При дополнительной терапии диуретиками данное отличие не наблюдается.

Ингибиторы АПФ чаще вызывают ангионевротический отек у чернокожих пациентов, чем у нечернокожих.

В лекарственном препарате содержится лактоза. Препарат не следует принимать пациентам с редкой наследственной патологией, сопровождающейся непереносимостью галактозы, дефицитом лактазы или нарушением метаболизма глюкозы-галактозы.

Беременность и период лактации

Во время беременности прием ингибиторов АПФ противопоказан.

Прием ингибиторов АПФ не следует начинать во время беременности.

Эпидемиологические данные касательно риска тератогенеза вследствие приема ингибиторов АПФ в первом триместре беременности не являются неопровержимыми, однако незначительное повышение риска не исключено. При необходимости длительной терапии ингибиторами АПФ, пациенткам, планирующим беременность, показано альтернативное лечение гипотензивными препаратами, безопасность применения которых доказана. В случае наступления беременности прием ингибиторов АПФ следует немедленно прекратить и, при необходимости, начать лечение альтернативными средствами.

В результате приема ингибиторов АПФ во 2 и 3 триместре беременности не исключено появление эффектов фетотоксичности (ухудшение почечной функции, маловодие), замедление оксификации костей черепа), а у новорожденных — почечной недостаточности, гипотонии и гиперкалиемии. В случае появления эффектов фетотоксичности во время терапии ингибитором АПФ во 2 триместре беременности пациенткам показано ультразвуковое исследование для проверки функции почек и состояния черепа плода. Детей, матери которых во время беременности принимали ингибиторы АПФ, следует тщательно наблюдать на предмет артериальной гипотензии.

Лактация

Поскольку информация о применении Зокардиса® во время лактации ограничена, его назначение не рекомендуется. Во время грудного вскармливания, особенно новорожденных или недоношенных детей, предпочтительнее использовать

альтернативные, более безопасные препараты.

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

Исследования на предмет воздействия Зокардиса® на способность к управлению транспортными средствами не проводились. Во время управления транспортными средствами или работы с техникой следует помнить о возможности появления сонливости, головокружения или усталости.

Передозировка

Симптомы: тяжелая артериальная гипотензия, шок, ступор, брадикардия, нарушения электролитного баланса и почечная недостаточность.

Лечение: в случае передозировки пациент должен находиться под пристальным наблюдением врача, предпочтительно в отделении интенсивной терапии. Показан постоянный контроль содержания электролитов и креатинина в сыворотке крови. Терапия - в зависимости от тяжести симптомов. В случае недавнего приема препарата возможно принятие мер по предотвращению абсорбции, таких, как промывание желудка, назначение адсорбентов и натрия сульфата. При появлении признаков артериальной гипотензии пациента укладывают в горизонтальное положение с несколько приподнятыми нижними конечностями. Рассматривают вопрос о целесообразности применения препаратов, увеличивающих объем жидкости в кровеносном русле и/или лечения ангиотензином II. Брадикардию или чрезмерно выраженные вагусные реакции следует лечить применением атропина. Следует рассмотреть вопрос о целесообразности использования водителя ритма сердца. Ингибиторы АПФ поддаются выведению из кровяного русла путем гемодиализа. Следует избегать использования полиакрилонитрильных мембран с высокой пропускной способностью.

Форма выпуска и упаковка

По 7 или 14 таблеток помещают в контурную ячейковую упаковку из пленки поливинилхлорид/поливинилиденхлорид и фольги алюминиевой печатной лакированной.

По 1 контурной упаковке (по 7 или 14 таблеток) или 2 контурные упаковки (по 14 таблеток) вместе с инструкцией по медицинскому применению на государственном и русском языках вкладывают в картонную пачку.

Условия хранения

Хранить при температуре не выше 30 °С.

Хранить в недоступном для детей месте!

Срок хранения

3 года

Условия отпуска из аптек

По рецепту

Производитель

А. Менарини Мэнюфакчеринг Лоджистикс энд Сервисиз С.р.л.
Виа Кампо ди Пиле,
67100 Л'Аквила, Италия

Владелец регистрационного удостоверения

Менарини Интернэшнл Оперейшнз Люксембург С.А.,
Люксембург

Уполномоченный представитель

Берлин Хеми АГ (Менарини Групп), Германия
Адрес организации, принимающей на территории Республики Казахстан, претензии от потребителей по поводу качества продукции (товара):
Представительство АО «Берлин-Хеми АГ» в РК
Тел.: +7 727 2446183, 2446184, 2446185
Факс: +7 727 2446180

Адрес электронной почты:
Kazakhstan@berlin-chemie.com

Алгоритм диагностики и лечения больных с болью в грудной клетке и нормальной коронарной ангиограммой (кардиальным синдромом X)



Лупанов В.П.

Институт клинической кардиологии им. А.Л. Мясникова РКНПК МЗ РФ, г. Москва

Пациенты с кардиальным синдромом X, т.е. с типичной для стенокардии болью в грудной клетке и электрокардиографическими изменениями, характерными для миокардиальной ишемии, несмотря на нормальные коронарные ангиограммы, представляют диагностическую и терапевтическую загадку.

Кардиальный синдром X не связан с увеличением смертности или с увеличением риска кардиоваскулярных событий, но он часто серьезно ухудшает качество жизни пациентов и представляет существенную нагрузку для системы здравоохранения.

Этот синдром (боли в грудной клетке при нормальных коронарных артериях и нормальной функции левого желудочка) наблюдается у различных патофизиологических групп больных, среди которых, по-видимому, преобладают женщины в менопаузе. Недостаточное внимание кардиологов к этой патологии усугубляет проблему. Лечение этой группы больных остается до конца не разработанным, поэтому правильная медикаментозная стратегия может улучшить качество жизни пациентов и снизить финансовые затраты.

Хотя большинство пациентов

с типичной болью в грудной клетке при нагрузке и положительным нагрузочным тестом обычно имеют выраженную (обструктивную) коронарную болезнь сердца, особенно когда выявляются факторы риска, приблизительно у 20% из них обнаруживают нормальные коронарограммы [1]. Этих пациентов относят к носителям кардиального (кардиологического) синдрома X, для которого нет универсального определения. При отсутствии изменений в коронарных артериях при ангиографии нередко имеется окклюзионная патология дистальных сосудов (микроваскулярная стенокардия) [2].

Диагностика

Некоторые кардиологи допускают, что дополнительно к типичным болям в грудной клетке и ишемическим изменениям ЭКГ (депрессия сегмента ST на 1 мм и

более) либо другим доказательствам поражения сердца (например, выявление преходящего дефекта миокардиальной перфузии при сцинтиграфии с таллием-201) субэпикардиальные коронарные артерии должны быть ангиографически полностью не измененными. Однако даже эти строгие ангиографические критерии имеют свои ограничения, т.к. известно, что коронарография может оказаться неинформативной (она не выявляет ранние атеросклеротические изменения в пределах артериальной стенки, недостаточно чувствительна при диагностике интракоронарного тромбоза, не помогает определить внутреннюю структуру бляшек и идентифицировать бляшки, склонные к разрыву и изъязвлению).

Было показано, что при кардиальном синдроме X преходящие дефекты перфузии наблюдаются в областях, кровоснабжающихся мало пораженными артериями. Однофотонная эмиссионная

Лупанов Владимир Павлович – доктор медицинских наук, профессор

компьютерная томосцинтиграфия миокарда позволяет, наряду с оценкой перфузии сердечной стенки, определить и параметры сокращения левого желудочка. У некоторых больных выявляются локальные нарушения подвижности стенки сердца при стрессэхокардиографии, магнитно-резонансном исследовании либо нарушения метаболизма миокарда при позитронно-эмиссионной томографии. Внутрисосудистое ультразвуковое исследо-

вание коронарных артерий имеет наибольшее значение как раз в тех случаях, когда при коронарографии выявляются нормальные или малоизмененные коронарные артерии. Оно позволяет изучить поверхность и внутреннюю структуру атеросклеротических бляшек, верифицировать бляшки сложной конфигурации, дать им количественную оценку, исследовать состояние сосудистой стенки вокруг бляшки, выявить тромбоз коронарной артерии. Однако

сложность, высокая стоимость, необходимость в высокой квалификации персонала препятствуют широкому применению этого ценного метода. В таблице 1 показан план обследования больного с кардиальным синдромом X.

Дифференциальная диагностика

Группа больных с диагнозом «синдром X» гетерогенна. Некоторые специалисты включают в нее пациентов с системной арте-

Таблица 1. План обследования больного с кардиальным синдромом X

Характер боли в грудной клетке	Чаще типичные приступы стенокардии напряжения и психоэмоциональных напряжений, иногда боли в покое. Реже – атипичный болевой синдром. Недостаточный эффект нитроглицерина и органических нитратов
Проба с физической нагрузкой	Чаще всего положительный результат пробы с физической нагрузкой (депрессия сегмента ST на 1 мм и более)
Сцинтиграфия миокарда с таллием-201	Преходящие дефекты перфузии при пробе с дипиридамолом или с физической нагрузкой
Коронарография и вентрикулография	Ангиографически не измененные субэпикардальные коронарные артерии при отсутствии коронаростеноза, мышечных мостиков. Нормальная вентрикулография
Факторы риска	Основные факторы риска: семейный анамнез по ИБС, курение, повышение уровня холестерина ЛПНП и ТГ, снижение уровня холестерина ЛПВП, повышение уровня С-реактивного белка, повышение индекса массы тела, менопауза
Исключение коронарного спазма	Провокационные пробы с эргометрином или ацетилхолином во время проведения коронарографии
Внутрисосудистый коронарный ультразвук	Возможно обнаружение начальных признаков атеросклероза коронарных артерий, атеросклеротических бляшек, невидимых при коронарографии
Холтеровское мониторирование ЭКГ	Возможно выявление эпизодов депрессии сегмента ST (см. ЧСС при ишемических, изменениях ЭКГ и во время болей)
Стресс-ЭхоКГ с добутамином	Чаще отмечается отсутствие региональных нарушений движения стенки, несмотря на появление депрессии сегмента ST и/или боли
Оценка эндотелийзависимой вазодилатации плечевой артерии	При оценке функционального состояния эндотелия с применением ультразвука высокого разрешения отмечается снижение вазодилататорного резерва (проба на реактивную гиперемии и с нитроглицерином)
Исключение других причин болей в области сердца	Сердечно-легочных (пролапс митрального клапана, аортальный стеноз, гипертрофическая или дилатационная кардиомиопатия, легочная гипертензия и др.). Проведение рентгенографии, ЭхоКГ, биопсии миокарда. Желудочно-кишечных (желудочно-пищеводный рефлюкс, спазм пищевода, язва желудка или двенадцатиперстной кишки и др.). R-графия, пищеводная манометрия, рН-метрия. Регистрация ЭКГ при болях. Мышечно-костных (остеоартроз шейного отдела позвоночника и др.). R-графия, КТ и МР-томография позвоночника. Нервно-психических (нейроциркуляторная дистония, синдром гипервентиляции, тревожно-депрессивный синдром и др.). Оценка состояния вегетативной нервной системы, особенностей личности, психического состояния специалистом – невропатологом и психиатром

риальной гипертонией, гипертрофической кардиомиопатией или идиопатической дилатационной кардиомиопатией. Однако большинство из них считают, что у пациентов с мышечными мостиками, артериальной гипертензией, клапанными пороками сердца, гипертрофией левого желудочка и сахарным диабетом должен исключаться коронарный синдром X, так как в этих случаях предполагается, что причины для появления стенокардии известны.

У пациентов со спазмом коронарных артерий (вазоспастическая стенокардия) и пациентов, у которых объективными методами документированы внесердечные причины болей в грудной клетке (например, мышечно-костные – остеохондроз шейного отдела позвоночника и др.; нервно-психические – тревожно-депрессивный синдром и др.; желудочно-кишечные – спазм пищевода, желудочно-пищеводный рефлюкс, язва желудка или двенадцатиперстной кишки и др.), также должен быть исключен рассматриваемый синдром X [3].

Кроме кардиального синдрома X (микровазкулярной стенокардии) существует также метаболический синдром X. Этот мультиметаболический синдром описывает комбинацию определенных клинических признаков и факторов риска ИБС: абдоминального ожирения (индекс объема талии/бедер $>0,85$), гипертензии, нарушения толерантности к углеводам или сахарного диабета 2-го типа, дислипидемии (гипертриглицеридемия и уменьшение уровня липопротеинов высокой плотности). Объединяющими факторами для всех этих клинических состояний при метаболическом синдроме X являются гипертриглицеридемия и резистентность тканей к действию инсулина [4]. К другим характеристикам этих пациентов относятся гиперурикемия, физическая пассивность и преждевременное старение. Однако оба описанных синдрома X могут сочетаться у одного пациента [5].

Патогенез

Несмотря на интенсивные исследования патогенеза коронарного синдрома X в последние 30 лет, многие важные вопросы остаются без ответа. Среди них следующие:

- имеют ли боли в грудной клетке кардиальное происхождение;
- вызывает ли боль миокардиальную ишемию;
- вовлекаются ли другие механизмы (помимо ишемии) в происхождение боли;
- какова роль миокардиальной дисфункции и снижения болевых порогов в отдаленном прогнозе заболевания?

В последние годы интенсивно исследуются различные механизмы формирования ИБС. На клеточном и молекулярном уровне оценивается состояние эндотелиальных клеток, их метаболизм, роль рецепторного аппарата и т.д. Различные взаимодействия между болевым порогом и микровазкулярной дисфункцией могут объяснить гетерогенность патогенеза кардиального синдрома X. Как болевой порог, так и микровазкулярная дисфункция имеют градации по тяжести и модулируются различными факторами, такими как дисфункция эндотелия, воспаление, автономные нервные влияния и психологические механизмы. Среди перечисленных причин дисфункция эндотелия при кардиальном синдроме X, по-видимому, является самой важной и многофакторной, т.е. связанной с основными факторами риска, такими как курение, ожирение, гиперхолестеринемия, а также с воспалением. Например, высокий уровень в плазме С-реактивного белка – маркера воспаления и повреждения – коррелирует с активностью заболевания и выраженностью эндотелиальной дисфункции. Эндотелиальная дисфункция является самым ранним звеном в развитии атеросклероза, она определяется уже в период, предшествующий формированию атеросклеротической бляшки, до клинических проявлений болезни, а повреждение

эндотелия, вызывая дисбаланс в синтезе вазоконстрикторных и вазорелаксирующих веществ, ведет к тромбообразованию, адгезии лейкоцитов и пролиферации гладкомышечных клеток в артериальной стенке. Эндотелиальная дисфункция со снижением биодоступности эндотелийзависимого фактора релаксации – оксида азота (NO) и увеличением уровня эндотелина-1 (ЭТ-1) может объяснить нарушенную микроциркуляцию при кардиальном синдроме X. Кроме того, низкие показатели отношения NO/ЭТ-1 прямо коррелируют с выраженностью болевого синдрома у этих больных. Изменение структуры сосудов с нарушением функции эндотелия ведет к таким осложнениям, как ишемия миокарда, инфаркт, инсульт.

Больные с множественными факторами риска часто имеют начальную коронарную атерому, не выявляемую на коронарограмме, которая может ухудшать эндотелиальную функцию.

Эстрогены. Следует отметить преобладание (приблизительно 70%) женщин в постменопаузе в популяции пациентов с кардиальным синдромом X. У них часто наблюдаются атипичные боли в грудной клетке, которые длятся дольше, чем при типичной стенокардии, и могут быть резистентными к нитроглицерину. Иногда у этих женщин имеются психические заболевания. Дефицит эстрогенов является патогномоничным фактором, воздействующим на сосуды посредством эндотелийзависимого и эндотелийнезависимого механизма. Было показано улучшение эндотелиальной функции у женщин в постменопаузе при приеме 17 β -эстрадиола [6].

Прогноз и лечение

При исключении больных с блокадой левой ножки пучка Гиса и пациентов с вторичной микровазкулярной стенокардией вследствие серьезных системных заболеваний (таких как амилоидоз или миеломная болезнь) прогноз больных с кардиальным синдромом

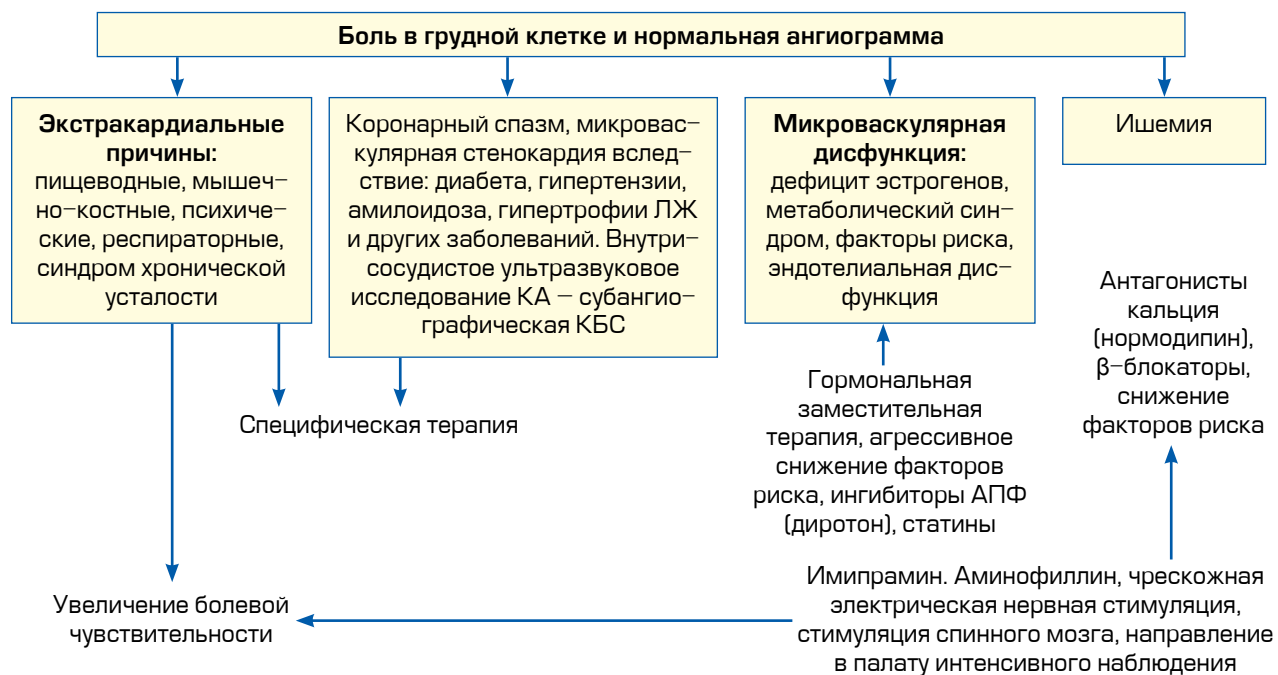


Рисунок 1. Практический алгоритм лечения больных с кардиальным синдромом X [15]: ЛЖ – левый желудочек; АПФ – ангиотензинпревращающий фермент; КА – коронарная артерия; субангиографическая КБС – коронарная болезнь сердца, не определяемая с помощью ангиографии

мом X благоприятен в отношении как выживаемости, так и сохранения функции левого желудочка [1, 7]. Однако у некоторых пациентов клинические проявления заболевания сохраняются достаточно долго, поэтому качество жизни у большей части пациентов с кардиальным синдромом X неудовлетворительное. Кроме того, выбор лечения часто затруднен как для лечащих врачей, так и для самих больных. Успешность лечения обычно зависит от идентификации патологического механизма заболевания и в конечном итоге определяется участием самого пациента. Часто необходим комплексный подход к лечению больных с кардиальным синдромом X (рис. 1).

Общие советы по изменению качества жизни и лечению факторов риска, особенно проведение агрессивной липидснижающей терапии статинами, должны рассматриваться в качестве жизненно необходимых компонентов при любой выбранной стратегии лечения.

Антиангинальные препараты, такие как антагонисты кальция (амлодипин (нормодипин), нифедипин, дилтиазем, верапамил)

и β-адренергические блокаторы (атенолол, ацебутолол и др.) необходимы больным с документированной ишемией миокарда или с нарушенной миокардиальной перфузией.

Из группы антагонистов кальция выраженным клиническим эффектом обладает амлодипин (нормодипин, фармацевтическая компания «Гедеон Рихтер»), являющийся препаратом группы дигидропиридинов. Посредством блокирования медленных кальциевых каналов клеточной мембраны нормодипин тормозит поступление кальция через клеточную мембрану в клетки сердечной мышцы и гладкой мускулатуры стенки сосудов. Под его действием снижается тонус гладкой мускулатуры сосудов (артериол), уменьшается периферическое сосудистое сопротивление, что обеспечивает и антигипертензивный эффект.

Нормодипин оказывает антиангинальный эффект при кардиальном синдроме X прежде всего посредством расширения периферических артериол, уменьшения постнагрузки (afterload) сердца. Ввиду того что нормодипин не вызывает рефлекторной тахикар-

дии, потребление энергии и потребность в кислороде миокарда уменьшаются. Считается, что нормодипин расширяет коронарные сосуды (артерии и артериолы) как в нормальных, так и в ишемизированных участках. Расширение венечных сосудов усиливает снабжение миокарда кислородом, что делает препарат особо эффективным при рассматриваемой кардиальной патологии. Нормодипин не оказывает вредного влияния на метаболизм, не влияет на липидный спектр плазмы крови и поэтому может применяться у больных с сопутствующими бронхиальной астмой, сахарным диабетом или подагрой.

Сублингвальные нитраты эффективны у 50% больных с кардиальным синдромом X [8]. Имеются доказательства эффективности никорандила, обладающего брадикардическим эффектом, α₁-адреноблокаторов (празозин), цитопротекторов (триметазидин), ингибиторов АПФ (диротон и др.) [9].

Применение анальгетиков. Было показано, что имипрамин – антидепрессант с анальгетическими свойствами [10] и аминофиллин – антагонист аденозино-

вых рецепторов [11] улучшают симптомы у больных с болями в грудной клетке и нормальной коронарной ангиограммой.

Методы чрескожной электрической нейростимуляции и стимуляции спинного мозга позволяют хорошо снимать болевой синдром, но, как и другие инвазивные методики, требуют навыков и имеют осложнения.

Гормональная заместительная терапия снижает боли в грудной клетке и улучшает функцию эндотелия у женщин с кардиальным синдромом Х [12]. Эстрогены – антагонисты по влиянию на эндотелин-1, они способствуют расширению коронарных сосудов. Однако контролируемые клинические исследования подтверждают, что риск развития сердечно-сосудистых заболеваний и рака молочной железы может увеличиваться у женщин, принимающих заместительную гормональную терапию. Таким образом, хотя гормональная терапия может оказать благоприятное влияние на сердечно-сосудистую систему, она также может привести к существенным осложнениям. Поэтому рутинная гормональная терапия у женщин в постменопаузе не может быть рекомендована при хронических заболеваниях, в том числе и при кардиальном синдроме Х, и сами больные должны принимать активное участие в решении вопросов гормональной заместительной терапии. Тем не менее, эта терапия может быть полезной в тех случаях, когда доказана прямая взаимосвязь между дефицитом эстрогенов и кардиальным синдромом Х.

Психологическое лечение может оказать благоприятный эффект у большого числа больных вне зависимости от того, имеются или нет органические факторы [13].

Психологическое тестирование позволяет оценить состояние

вегетативной нервной системы, актуальное психическое состояние и особенности личности пациента (тревожность, депрессивные проявления). Коррекция поведения и характера больных, включая психотропные препараты, особенно эффективна на ранних стадиях заболевания.

Физические тренировки. При кардиальном синдроме Х снижается переносимость физических нагрузок, наблюдается физическая детренированность и неспособность выполнять нагрузку из-за низкого болевого порога [14]. Физические тренировки повышают болевой порог, нормализуют эндотелиальную функцию и «отодвигают» появление боли при нагрузке у этой категории больных.

Заключение

Кардиальный синдром Х – термин, применяющийся к пациентам с типичными симптомами стенокардии, у которых отсутствуют признаки значимого стенозирующего атеросклероза коронарных артерий при ангиографии и отсутствуют признаки вазоспазма крупных эпикардиальных коронарных артерий. У большинства этих пациентов при проведении проб с физической нагрузкой (велоэргометрия, тредмил-тест) выявляются достоверные признаки ишемии миокарда. Вопросы патогенеза и лечения больных с кардиальным синдромом Х до конца не разработаны. Патогенез ишемии в этой ситуации может быть связан с неадекватным вазодилататорным резервом резистивных коронарных артерий. Считается, что резистивные сосуды (которые слишком малы, чтобы быть видимыми при коронароангиографии) у таких пациентов могут неадекватно расширяться в периоды возрастания потребности миокарда в кислороде [14]. Общим нарушением для большинства

больных этой группы является дефектная эндотелийзависимая вазодилатация мелких миокардиальных артериол, которые не видны при обычной коронарной ангиографии. Это нарушение приводит к снижению резерва коронарного кровотока, что лежит в основе ишемии миокарда. У больных с кардиальным синдромом Х также возможно: снижение порога восприятия боли, наличие кардиомиопатических изменений при биопсии эндокарда или сниженного резерва вазодилатации в сосудах предплечья. Большинство этих пациентов имеют неишемический механизм боли, увеличение болевой чувствительности, однако у небольшого числа больных документируется миокардиальная ишемия. Поэтому диагноз кардиального синдрома Х не должен ставиться при отсутствии объективных признаков ишемии миокарда [8]. Выделение превалирующего механизма возникновения боли является важным для выбора рациональной терапии. При лечении больных необходимы комплексный подход и уточнение происхождения боли (в частности, важно оценить влияние симпатической нервной системы). Доброжелательный, внимательный подход к пациенту, последовательность применения методов убеждения со стороны врача, использование антиангинальных препаратов (антагонистов кальция (нормодипин), нитратов и др.) в сочетании с анальгетиками, психотропными и другими препаратами могут оказать положительное влияние на снижение болевого синдрома, улучшение качества жизни больных [15]. Прогноз этих пациентов лучше, чем при явных атеросклеротических поражениях коронарных сосудов [7, 16].

Список литературы находится в редакции

Впервые опубликовано в Русском медицинском журнале, 2005, том 13, номер 14, с. 939-943

Эндотелиальная дисфункция: что необходимо знать практическому врачу?



Лишневская В.Ю.

ДУ «Институт геронтологии НАМН Украины», г. Киев

Зачастую значение эндотелиальной дисфункции (ЭД) в патогенезе заболеваний сердечно-сосудистой системы практическими врачами недооценивается. Между тем именно ЭД играет существенную роль не только в понимании патогенеза кардиоваскулярной патологии, но и в правильном выборе препаратов для ее лечения. Рассмотрим прикладные аспекты данной проблемы на примере нарушения основной функции эндотелия – уменьшении синтеза оксида азота (NO).

В течение прошлых десятилетий стало очевидно, что сосудистый эндотелий ответствен за все, что происходит внутри сосуда: регулирование тонуса сосудистой стенки, поддержание суспензионной стабильности крови, обеспечение баланса локальных воспалительных, свободнорадикальных, метаболических и пролиферативных реакций. Но самое интересное и важное состоит, пожалуй, не в полифункциональности эндотелия, а в том, что он сам регулирует все «за» и «против», «больше-меньше». Для обеспечения каждого процесса эндотелий вырабатывает вещества, отвечающие за диаметрально противоположные эффекты, например тканевой активатор плазминогена и ингибитор тканевого активатора плазминогена, факторы роста сосудов и ингибиторы факторов роста сосудов, провоспалительные цитокины и противовоспалительные цитокины (табл.).

Поэтому в функционировании эндотелия наиболее важен баланс, который может обеспечить только здоровый, неповрежденный орган.

К сожалению, сегодня абсолютно очевидно, что здорового эндотелия у пациентов с заболеваниями сердечно-сосудистой системы нет. Доказано, что ЭД – основной пато-

генетический механизм развития и прогрессирования этой патологии, причем данное положение подразумевает и первичную ЭД (в результате воздействия внешних (стрессы, курение, несбалансированное питание, злоупотребление алкоголем и т.д.) или внутренних (генетически обусловленное нарушение метаболизма и т.д.) факторов), и вторичное поражение эндотелия в результате острых или хронических заболеваний внутренних органов либо регуляторных нарушений, оказывающих токсическое влияние на эндотелий. При этом наибольшая опасность длительного воздействия повреждающих факторов на эндотелий состоит именно в разбалансировке, нарушении соотношения про- и антисубстанций.

Эндотелиоциты относятся к числу постоянно обновляющихся клеток, то есть эндотелий при длительном воздействии повреждающих факторов не погибает, а продолжает активно бороться за поддержание стабильности внутрисосудистого гомеостаза. Но при этом в сложившихся неблагоприятных условиях (активации свободнорадикального окисления, воспаления, воздействия модифицированных липопротеидов, избытка глюкозы, эндотоксинов и т.д.) постоянно востребуются преимуществен-

но субстанции, обеспечивающие релаксацию сосуда, профилактику тромбообразования, противовоспалительную и антиоксидантную активность. В конечном итоге запас этих субстанций истощается и возникает дисбаланс с относительным преобладанием вазоконстрикторных, протромбогенных, провоспалительных эндотелиальных факторов, что и подтверждают результаты многочисленных исследований, посвященных изучению функционального состояния эндотелия при различных заболеваниях.

Когда заходит речь об эндотелии, именно оксид азота становится наиболее частым объектом внимания врачей и исследователей. Действительно, эта короткоживущая молекула, даже не молекула, а радикал, существующий в свободном состоянии несколько секунд, по сути своей является «лицом» эндотелия, поскольку в поддержании сосудистого гомеостаза обеспечивает:

- регуляцию сосудистого тонуса;
- ингибирование адгезии, агрегации тромбоцитов и тромбообразования;
- регуляцию пролиферации и апоптоза;
- регуляцию оксидативных процессов;

Таблица. Факторы, синтезируемые эндотелиоцитами и регулирующие их функцию

Факторы, влияющие на воспаление	
Стимуляторы	Ингибиторы
Фактор некроза опухоли (TNF- α)	Оксид азота
Супероксидные радикалы	С-натрийуретический пептид
Факторы гемостаза	
Протромбогенные	Антитромбогенные
Тромбоцитарный ростовой фактор (PDGF)	Оксид азота
Ингибитор активатора плазминогена	Тканевой активатор плазминогена
Фактор Виллебранда	Простаглицин (PGI ₂)
Ангиотензин IV	
Эндотелин-1	
Факторы, влияющие на тонус гладкой мускулатуры сосудов	
Констрикторы	Дилататоры
Эндотелин	Оксид азота
Ангиотензин II	Простаглицин (PGI ₂)
Супероксидные радикалы	С-натрийуретический пептид
Факторы, влияющие на рост и пролиферацию	
Стимуляторы	Ингибиторы
Эндотелин-1	Оксид азота
Ангиотензин II	Простаглицин (PGI ₂)
Супероксидные радикалы	С-натрийуретический пептид

- ингибирование лейкоцитарной адгезии.

Причем NO осуществляет регулирование всех этих процессов со знаком «+», то есть оказывает защитно-позитивное влияние на все перечисленные функции, а значит, относится к числу наиболее востребованных в условиях патологии субстанций.

Поэтому основным проявлением эндотелиальной дисфункции является нарушение биодоступности NO.

Обзор фармакологических средств

Врачи, как правило, сталкиваются с пациентами, у которых последствия ЭД стали уже симптомами сердечно-сосудистых заболеваний. Рациональная терапия должна быть направлена

на устранение этих симптомов (клиническими проявлениями ЭД могут быть вазоспазм и тромбоз).

Так как до недавнего времени отдельного класса эндотелиопротекторных препаратов не существовало, в качестве средств, способных корригировать ЭД, рассматривали другие классы лекарственных средств, обладающих плейотропными эффектами.

Основные классы препаратов, обладающих эндотелиопротекторным действием:

- заместительные органические протективные эндотелиальные вещества (аналоги простаглицина и нитроглицерина);
- стимуляторы синтеза эндотелиальных вазодилаторов (ингибиторы ангиотензинпрев-

ращающего фермента (АПФ), ингибиторы фосфодиэстеразы, небиволол);

- ингибиторы или антагонисты эндотелиальных вазоконстрикторов (антагонисты кальция, антагонисты рецепторов ангиотензина II, ингибиторы рецепторов эндотелина, ингибиторы тромбоксансинтазы и тромбоксана);
- антиоксиданты;
- мембранопротекторы (статины, омега-3-полиненасыщенные жирные кислоты, эссенциальные фосфолипиды).

Остановимся подробнее на особенностях эндотелиопротекторного эффекта приведенных препаратов с учетом их потенциальных ресурсов по восстановлению функциональных возможностей эндотелиоцитов.

К первому классу предлагаемой классификации относятся заместительные органические протективные эндотелиальные вещества (аналоги простаглицина и нитроглицерина); это самый «проблемный» класс для практических врачей.

Хорошо известно, что аналоги простаглицина – это в основном инфузионные препараты. Их введение возможно только в стационаре и по строгим показаниям, поэтому отнести их к классу протекторных препаратов для практического применения достаточно сложно.

Нитроглицерин

Нитропрепараты – хорошо известная, широко применяемая группа лекарственных средств, однако их использование в качестве эндотелиопротекторов крайне нежелательно.

Во-первых, любое введение готовой заместительной субстанции приводит не к стимулированию, а к дальнейшему подавлению функции органа (это очевидно и хорошо известно на примере любых заместительных препаратов).

Во-вторых, нитропрепараты способствуют образованию пероксинитрита, который вызывает повреждение ДНК и мутации. В высоких концентрациях пероксинитрит очень токсичен: индуцирует апоптоз, нарушает функционирование системы простаглицинсинтазы, индуцирует окисление липопротеидов низкой

плотности, ингибирует активность эндотелиальной NO-синтазы.

Длительный прием нитропрепаратов и связанная с этим стабильная вазодилатация по механизму обратной связи может стимулировать нейрогуморальную активность ренин-ангиотензиновой и симпатoadреналовой систем, что крайне нежелательно для пациентов с заболеваниями сердечно-сосудистой системы.

Кроме того, длительный прием нитропрепаратов истощает запас SH-групп, посредством которых реализуется эффект NO, и может блокировать работу этой системы.

Таким образом, применение нитропрепаратов, рекомендованных отдельным категориям пациентов с ИБС, для профилактики и лечения ЭД нецелесообразно.

Два следующих класса эндотелиопротекторов – стимуляторы синтеза эндотелиальных вазодилаторов и ингибиторы/антагонисты эндотелиальных вазоконстрикторов – вполне могут использоваться с эндотелиопротекторной целью.

Однако следует помнить, что ингибиторы выработки эндотелиальных вазоконстрикторов не улучшают функцию эндотелия, а только способствуют относительному сбалансированию соотношения эндотелиальных вазоактивных веществ на более низком уровне. Использование препаратов, направленных на стимулирование выработки оксида азота, зачастую не дает ожидаемого эффекта из-за истощения субстрата. По этой же причине мы можем не достичь желаемого и при применении мембраностабилизаторов, хотя эффективность статинов в качестве препаратов с доказанной эндотели-

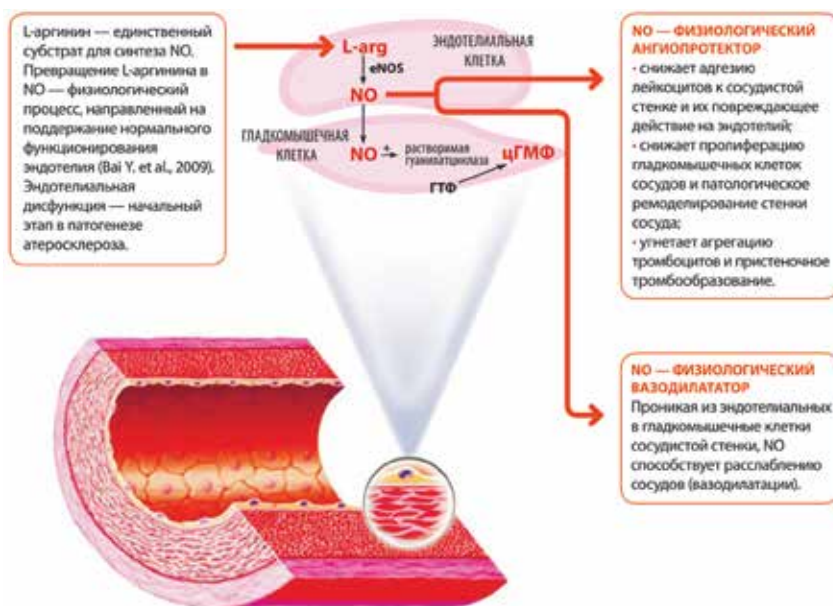


Рисунок. Образование и механизм действия оксида азота

опротекторной эффективностью неоспорима.

Таким образом, применения препаратов, которые стимулируют истощенный эндотелий, недостаточно. Крайне важно предоставить субстрат, из которого эндотелий может синтезировать требуемые вещества. Поэтому возникла необходимость в новом классе эндотелиопротекторных препаратов, которые не только стимулируют эндотелий, но и поставляют ему субстрат.

Тивортин® – незаменимый донатор оксида азота

Почему же недостаток субстрата является настолько важным препятствием на пути стабилизации функционального состояния эндотелия и как его преодолеть?

Рассмотрим эту проблему на примере синтеза оксида азота.

Напомним, что единственным субстратом для синтеза NO является L-аргинин (рис.). Следует отметить, что система синтеза и высвобождения NO эндотелием обладает значительными резервными возможностями, поэтому первой реакцией на неадекватное повышение сосудистого тонуса становится увеличение продукции оксида азота. Однако в последующем хроническая потребность в постоянном стимулировании синтеза NO приводит к истощению резерва L-аргинина, восполнить который призван новый класс эндотелиопротекторов – донаторов оксида азота. Представителем данного класса препаратов является Тивортин® – препарат, содержащий оптимальную суточную концентрацию L-аргинина.

Таким образом, коррекция ЭД должна быть рутинной и обязательной частью терапевтических и профилактических программ при лечении пациентов с сердечно-сосудистой патологией.

Имеющийся арсенал лекарственных средств и немедикаментозных методов лечения уже сегодня позволяет эффективно корригировать ЭД.

Практическому врачу необходимо помнить, что только стимулировать истощенный эндотелий малоэффективно, крайне важно предоставить субстрат, из которого эндотелий может синтезировать требуемые вещества.



Тромбоз левого предсердия у больных с ревматическими митральными пороками



Каверин Н.Д.¹, Хрусталева О.А.², Каверин Д.В.¹

¹ОГБУЗ Костромской кардиодиспансер, г. Кострома

²Ярославская государственная медицинская академия, г. Ярославль

Несмотря на некоторое снижение заболеваемости ревматической лихорадкой в развитых странах, хроническая ревматическая болезнь сердца продолжает оставаться достаточно распространенной патологией и сохраняет свое значение в качестве одной из ведущих причин утраты трудоспособности, инвалидизации и смертности больных. Системные, особенно церебральные тромбоэмболии (ТЭ) являются довольно частым осложнением ревматических пороков сердца, нередко становятся основной причиной госпитализации пациентов, превращаясь не только в медицинскую, но и социальную проблему. ТЭ чаще всего поражают бассейн средней мозговой артерии, что сопровождается значительным неврологическим дефицитом, нарушает жизнедеятельность больного с развитием его социальной и личностной дезадаптации, и нередко приводит к стойкой инвалидизации или смерти пациента. Все это определяет высокую значимость первичной профилактики, построенной на стратификации риска ТЭ-осложнений у больных с ревматическими пороками сердца, позволяющей оценить эффективность и безопасность антикоагулянтной терапии у конкретного пациента.

Наивысший риск возникновения системных ТЭ среди больных с приобретенными пороками сердца ревматической этиологии имеют пациенты с митральным стенозом (МС). У 15-20% из них в течение болезни отмечаются эпизоды эмболии [1-2]. В то же время в повседневной клинической практике риск инсульта и системных ТЭ у таких больных недооценивается, при наличии абсолютных показаний им вовремя не назначаются антагонисты витамина К (АВК), что часто приводит к необратимым последствиям.

Источником системных эмболий в большинстве случаев являются тромбы, локализующиеся в левом предсердии (ЛП) [1, 3, 4]. Отрываясь, тромб током крови выносится в сосуды большого круга кровообращения, при этом более чем в половине случаев в сосуды головного мозга [3]. Гораздо реже возникают ТЭ сосудов почек, селезенки, крупных артерий

рук и ног, мезентериальных артерий. Исключительно редко поражаются мелкие артерии, и артерии, отходящие под прямым углом (например, венечные и межреберные).

Классификация и патогенез

В 1964 году Б.В. Петровским и Г.М. Соловьевым была предложена классификация тромбов, основанная на их локализации и смещаемости:

- Тромбы ушка ЛП (УЛП): апикальный и тотальный.
- Тромбы ЛП.

– Несмещающиеся тромбы: пристеночный тромб ЛП; тромб УЛП, продолженный в тромб ЛП.

– Тромб УЛП, соединенный ножкой со смещающейся частью предсердного тромба, шаровидные тромбы на ножке (небольшие – до 2 см в диаметре, средних размеров – до 2-3 см в диаметре и большие – более 3 см в диаметре), свободный шаровидный тромб.

Пристеночные тромбы формируются преимущественно у декомпенсированных больных при наличии фибрилляции предсердий (ФП) и значительной дилатации ЛП. Свободный тромб появляется при отрыве смещающейся части пристеночного тромба, который, вследствие сужения митрального отверстия остается в полости ЛП, силой вихревых движений крови «шлифуется», и приобретает округлую форму. Частота возникновения пристеночных и свободных тромбов ЛП у больных с ревматическим МС в настоящее время невысока. Это можно объяснить уменьшением количества декомпенсированных больных вследствие совершенствования методов хирургической коррекции пороков сердца, а также проводимой первичной профилактикой внутрипредсердного тромбоза путем назначения АВК.

В клинической практике наиболее часто встречаются тромбы УЛП.

Основные механизмы их образования полностью соответствуют постулатам теории тромбообразования Вирхова: 1) стаз крови; 2) дисфункция эндотелия; 3) активация каскада коагуляции. УЛП имеет ряд анатомических особенностей, способствующих застою крови и тромбообразованию: узкая изогнутая или спиральная форма, неровная (за счет наличия гребешковых мышц и мышечных трабекул) дольчатая поверхность. Частым осложнением митрального порока является ФП. При ее возникновении появляются дополнительные факторы, способствующие замедлению тока крови в ЛП и его ушке: отсутствие полноценной систолы предсердий, дилатация полости ЛП с нарушением его сократительной функции, отсутствие пассивного опорожнения УЛП за счет сокращения прилежащей стенки левого желудочка [4].

Изучение механизмов внутрипредсердного тромбообразования невозможно без учета состояния свертывающей системы крови. Появление митрального порока, особенно осложненного ФП, инициирует возникновение нарушений в системе реологии и гемостаза, выражающихся в активации свертывающей системы крови с повышением уровня маркеров ее активации (комплекс тромбин-анти-тромбин III, бета-тромбоглобулин, Д-димер), снижении тромболитической активности, нарушении функции эндотелия, о чем свидетельствует повышение уровня маркера повреждения эндотелия – фактора фон Виллебранда [5-8]. Кроме того, отмечается повышение С-реактивного белка,

фибриногена и тканевого активатора плазминогена, являющихся маркерами повышенного риска сердечно-сосудистых заболеваний [8, 9].

Диагностика

До появления ультразвуковых методик диагностики внутрисердечного тромбоза у больных с ревматическими митральными пороками была довольно затруднительной. Рентгенологические признаки (выравнивание или западение третьей дуги по левому контуру сердца, двухконтурность очертаний предсердий или наличие характерного затемнения при отложении известковых солей в тромбе) являлись косвенными и в настоящее время представляют скорее исторический интерес. Вентрикулография имеет значительно большие диагностические возможности, однако метод носит инвазивный характер, в связи с чем не может быть рекомендован для использования в рутинной практике. С началом эры эхокардиографии (ЭхоКГ) появилась возможность прижизненной неинвазивной диагностики внутрипредсердного тромбоза. При этом тромбы ЛП обычно обнаруживаются с помощью трансторакальной ЭхоКГ (рис. 1), тромбы УЛП лучше выявляются при чреспищеводном ультразвуковом исследовании (ЧпЭхоКГ) (рис. 2). Так, С. Каумаз и соавт. [10] провели обследование 474 пациентов с использованием этих методик и сравнили полученные результаты с интраоперационными данными. Чувствительность и специфичность трансторакальной ЭхоКГ в диагностике различных тромбов

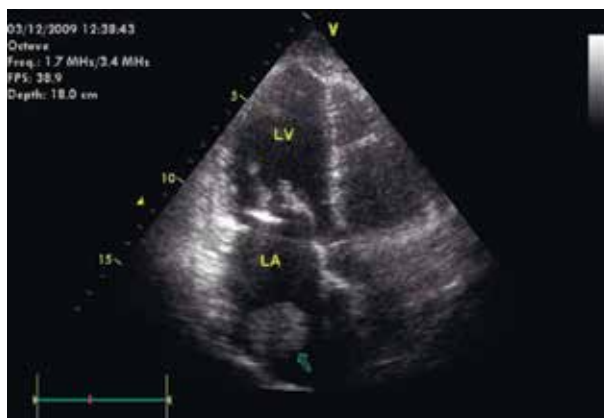


Рисунок 1. Трансторакальная ЭхоКГ. Стрелкой обозначен шаровидный тромб в ЛП (LA). LV – левый желудочек



Рисунок 2. Чреспищеводная ЭхоКГ. Стрелкой обозначен тромб в УЛП (LAA)

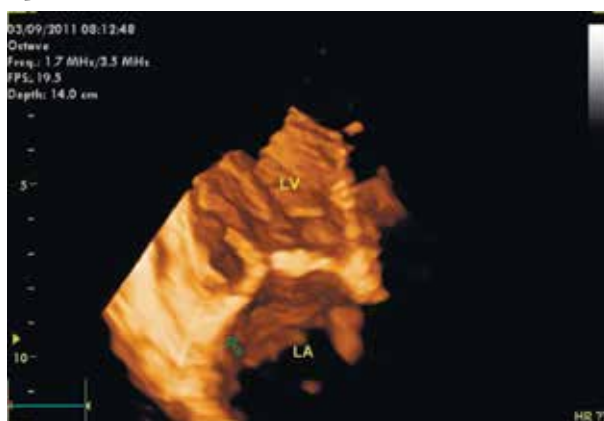


Рисунок 3. Трехмерная ЭхоКГ в реальном времени. Стрелкой обозначен тромб в УЛП

ЛП составила 32% и 94%. Данные показатели для ЧпЭхоКГ в диагностике тромбоза УЛП достигали 98% и 98%, тромбоза ЛП – 81% и 99%, сочетанного тромбоза УЛП и ЛП – 100% и 100%. В целом, по данным разных авторов чувствительность трансторакальной ЭхоКГ в выявлении тромбоза ЛП и УЛП у больных с ревматическими митральными пороками составила 28-36%, специфичность 94-99%, при выполнении чреспищеводного исследования – 81-97% и 97-100% соответственно [10-13].

Трехмерная ЭхоКГ в реальном режиме времени – относительно новый метод, позволяющий в некоторых случаях выявлять тромбы в ушках предсердий и по-

лостях сердца, не прибегая к ЧпЭхоКГ (рис. 3) [14]. Дополнительным плюсом метода является возможность более точного (по сравнению с трансторакальной и ЧпЭхоКГ) измерения размеров пристеночного тромба, зачастую имеющего неправильную форму [15, 16].

Мультidetекторная компьютерная томография (МСКТ) с внутривенным болюсным контрастированием – также относительно новый метод визуализации структур сердца. В ряде исследований сравнивались диагностические возможности МСКТ и ЧпЭхоКГ в диагностике тромбоза УЛП у больных с ФП. Отмечена высокая сопоставимость результатов [17-19]. В работе Л.А. Бокерия и соавт. [19] показана одинаковая диагностическая значимость методов в выявлении тромбоза УЛП у пациентов с фракцией выброса 55% и более, при этом метод МСКТ имел 100% чувствительность и 60,7% специфичность.

Таким образом, применение визуализирующих методов в большинстве случаев позволяет с уверенностью выявлять внутрисердечный тромбоз у больных с ревматическими митральными пороками. При этом метод ЧпЭхоКГ по-прежнему является «золотым стандартом» диагностики данной патологии [12, 18].

Факторы, ассоциированные с тромбозом

Чрезвычайно важным моментом представляется не только диагностика уже сформировавшихся тромбов, но и уточнение факторов, ассоциированных с их формированием, что позволяет создать систему стратификации риска ТЭ-осложнений.

Целый ряд исследований

доказывают роль клинических показателей, таких как наличие ФП и ТЭ-событий в анамнезе, в формировании тромба [20-25]. В то же время классические клинические факторы высокого и среднего риска ТЭ при ФП неклапанной этиологии (хроническая сердечная недостаточность, артериальная гипертензия, возраст более 75 лет, сахарный диабет) не могут быть автоматически перенесены на пациентов с митральными пороками, что связано с существенными различиями в патогенезе формирования тромбов [26].

Помимо клинических, существуют различные инструментальные маркеры внутрисердечного тромбоза. В исследовании В. Mutlu и соавт. [27] крупноволновая ФП (высота волны f на электрокардиограмме ≥ 1 мм) рассматривалась как независимый фактор риска ТЭ при МС.

Анализ факторов, влияющих на формирование тромба в ЛП при митральных пороках, заставил обратить внимание на ЭхоКГ-показатели. По данным некоторых авторов, внутрисердечный тромбоз ассоциирован прежде всего с наличием феномена спонтанного контрастирования (ФСК) [23, 25, 28-30]. Данный феномен связан с фибриноген-индуцированной агрегацией эритроцитов, приводящей к формированию «монетных столбиков», и недостаточным уровнем активности антикоагуляторного звена системы свертывания крови (рис. 4) [8]. Выраженность ФСК зависит от скорости кровотока внутри ЛП и коррелирует с факторами, приводящими к ее снижению: дилатация ЛП, наличие ФП, тяжесть МС, отсутствие значимой митральной регургитации (МР), снижение скорости изгнания из УЛП

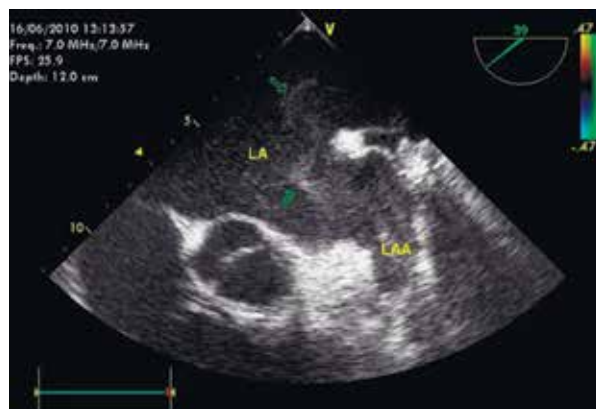


Рисунок 4. Чреспищеводная ЭхоКГ. ФСК IV степени в полости и ушке ЛП. Эхогенный рисунок в виде водоворота в течение всего сердечного цикла

[21, 30]. J.J. Hwang и соавт. [28] провели трехлетнее исследование, включавшее в себя 359 пациентов с ревматическими митральными пороками. У 1/3 из них определялся ФСК, причем внутрисердечный тромбоз и системные ТЭ в этой группе встречались почти в 8 раз чаще, чем в когорте больных без ФСК. В исследовании М.Т. Farman и соавт. [24], однако, значимой зависимости факта формирования тромба ЛП от наличия ФСК не обнаружено.

Снижение пиковой скорости кровотока в УЛП – важный фактор риска тромбообразования. По данным некоторых авторов, скорость кровотока $< 20-25$ см/сек является независимым предиктором системных ТЭ [21, 27]. Снижение фракции выброса УЛП является отражением замедленного кровотока и ассоциируется с возникновением тромбоза [21, 31, 32]. Значимое увеличение размеров ЛП и его ушка при МС также нередко сопровождается формированием тромботических масс [23, 31, 32]. Степень сужения митрального отверстия в некоторых исследованиях рассматривалась как предиктор тромбообразования [27, 30, 33], однако в ряде других работ ценность данного показателя в качестве фактора, ассоциированного с тромбозом, не подтвердилась [23, 25].

Наличие значимой МР у больных сочетанным митральным пороком является фактором, снижающим вероятность внутрисердечного тромбоза [30, 34-36]. Так, в клинико-патологическом исследовании С. Wanishawad и соавт. [34] среди 150 больных с ревматическими митральными пороками, осложненными ФП, в 54% случаев наблюдался тромбоз ЛП при преобладании МС, в случае преобладающей МР этот процент был гораздо меньше (8,3%). В группе больных с синусовым ритмом ни одного случая возникновения тромбоза ЛП при наличии МР высокой степени не зарегистрировано. Факт нечастого развития внутрисердечного тромбоза при МР высокой степени обусловлен прежде всего наличием активного кровотока в ЛП и его ушке, что уменьшает коагуляционную активность крови и приводит к отсутствию ФСК [30, 35].

Сохраненный синусовый ритм у больных с ревматическими митральными пороками также является

фактором, снижающим вероятность внутрипредсердного тромбообразования [20]. В том же исследовании [34] в группе больных с преобладающим МС и синусовым ритмом внутрипредсердный тромбоз был верифицирован только в 14,3% случаев. Факторами, ассоциированными с наличием ФСК (и, соответственно, риском развития тромбоза) у пациентов с синусовым ритмом, по данным некоторых исследований, являются увеличенные размеры ЛП, значимое сужение митрального отверстия, снижение фракции выброса УЛП [21, 23, 32, 33].

Следует отметить, что выполнение ЧпЭхоКГ необходимо для выявления большинства из приведенных выше факторов, ассоциированных с тромбозом ЛП, при этом наиболее точными его маркерами считаются ФСК высокой степени и значительное снижение максимальной скорости кровотока в ушке ЛП [21-23, 30].

Лечение и профилактика

Существует небольшое количество исследований, изучавших при помощи ЧпЭхоКГ динамику тромбоэмболических масс под влиянием антикоагулянтной терапии при подготовке больных к катетерной баллонной вальвулопластике [37-41]. По наблюдениям В. Kandpal и соавт. [37] в группе, состоявшей из 66 пациентов, исчезновение тромбов отмечено у 22 (33,3%) пациентов, организация – у 38 (57,6%). При этом наилучшие результаты были достигнуты в группе больных с тромбозом УЛП, в то время как тромбы, локализованные в ЛП, в большинстве случаев персистировали, несмотря на адекватную антикоагуляцию. В работе S. Silaruks и соавт. [40] исчезновение тромбов наблюдалось у 53 (24,2%) из 219 больных, уменьшение объема тромбоэмболических масс зафиксировано в 166 случаях. В том же исследовании отмечены факторы, предопределяющие успех антикоагулянтной терапии у больных с ревматическими митральными пороками: функциональный класс ХСН – II и ниже, размер тромба – не более 1,6 см² с его локализацией в УЛП, ФСК – не более I степени, МНО – не менее 2,5. При наличии всех перечис-

ленных выше факторов вероятность полного рассасывания тромбоэмболических масс составила 94,4%.

Длительность антикоагуляции, направленной на устранение тромбоэмболических масс у пациентов с ревматическими митральными пороками, превышает таковую при лечении тромбоза УЛП у больных ФП неклапанной этиологии и составляет, по данным разных авторов, от 2 до 12 месяцев [37, 38, 40, 41].

Профилактика тромбообразования у больных с ревматическими митральными пороками фактически не отличается от принципов профилактики системных ТЭ у данной группы больных, изложенных в обновленных рекомендациях 2008 г. Американской коллегии кардиологов и Американской ассоциации сердца по ведению пациентов с приобретенными пороками сердца [42]:

Класс I

Антикоагуляция показана пациентам с МС и ФП – пароксизмальная, стойкая и постоянная (уровень достоверности – В).

Антикоагуляция показана пациентам с МС и предыдущим эмболическим событием, даже при синусовом ритме (уровень достоверности – В).

Антикоагуляция показана пациентам с МС и тромбом ЛП (уровень достоверности – В).

Класс IIБ

Антикоагуляция может быть рассмотрена у бессимптомных пациентов с тяжелым МС и размером ЛП ≥ 55 мм по ЭхоКГ (уровень достоверности – В).

Антикоагуляция может быть рассмотрена у бессимптомных пациентов с тяжелым МС, расширенным ЛП и спонтанным контрастом по ЭхоКГ (уровень достоверности – С).

Эти рекомендации были основаны на ряде исследований, продемонстрировавших высокую эффективность использования терапии АВК с целевым МНО 2,0-3,0 в профилактике системных ТЭ у больных МС [43-46]. Больным с преобладающей МР терапия АВК может быть рекомендована в течение 3 месяцев после пластики митрального клапана, а также

при наличии ФП либо ТЭ в анамнезе или выявленного тромбоза ЛП [47].

Было бы логичным предположить, что митральная комиссуротомия позволит снизить риск тромбообразования и частоту ТЭ у больных с МС. Однако эта гипотеза нашла свое подтверждение только в одном проспективном исследовании С. W. Chiang и соавт. [48], изучавшем эффективность ранней катетерной баллонной вальвулопластики у больных с МС, осложненным ФП. По данным других авторов, оперативное лечение не снижает частоту эмболических событий [49, 50].

Заключение

Таким образом, риск системных ТЭ и в том числе инсульта у больных с ревматическими митральными пороками неодинаков. Наивысшим он является у больных МС, осложненным ФП, а также при наличии ТЭ-событий в анамнезе. Несмотря на то что в некоторых работах не обнаружено прямой зависимости между фактом обнаружения тромба и частотой системных ТЭ [36, 51], тромбоз ЛП и его ушка большинство исследователей считают главной причиной ТЭ [1, 3, 4, 28, 29], в связи с чем его обнаружение предполагает обязательное назначение АВК [42, 52].

Тромбоз ЛП является противопоказанием для проведения катетерной баллонной вальвулопластики и закрытой митральной комиссуротомии, в связи с чем его предоперационная диагностика является весьма актуальной для выбора тактики хирургического лечения [25, 37-40].

Все вышеизложенное свидетельствует о важности как своевременной диагностики тромбоза ЛП у больных с ревматическими митральными пороками, так и определения факторов, ассоциированных с его формированием, что позволит проводить адекватные лечебные и профилактические мероприятия, направленные на предотвращение фатальных и инвалидизирующих осложнений у данной группы больных.

Список литературы находится в редакции

Впервые опубликовано в журнале «Клиницист», 1/2012

Применение магния (Магнерот) в лечении сосудистых заболеваний



Чуканова Е.И.

Кафедра неврологии и нейрохирургии РГМУ, г. Москва

В настоящее время не вызывает сомнения роль микроэлементов в многообразных функциях организма и каждой клетки в отдельности. Фундаментальные науки (биохимия, фармакология, физиология, генетика) в XX веке дали начало нейрохимии, нейрофармакологии, нейрофизиологии. В последние годы сформировалась новая наука – клиническая элементология. Применение знаний этой новой дисциплины для диагностики и лечения заболеваний нервной системы – насущная необходимость для постановки диагноза, оценки прогноза заболевания и достижения более высоких клинических результатов при лечении больных [1].

Магний относится к жизненно необходимым элементам. К сожалению, на протяжении длительного периода времени магнию (Mg^{2+}) не уделялось должного внимания, что во многом было обусловлено трудностями в установлении его концентрации в плазме и тем, что, будучи полученным, данный показатель косвенно отражал сложную схему распределения Mg^{2+} в организме [1, 2].

К настоящему времени физиологическая активность магния изучена достаточно хорошо. Являясь универсальным регулятором обменных процессов в организме, Mg^{2+} участвует в энергетическом (комплексирование с АТФ и активация АТФ-аз, окислительное фосфорилирование, гликолиз), пластическом (синтез белка, липидов, нуклеиновых кислот), электролитном обменах [3]. Выполняя роль естественного антагониста кальция, магний принимает участие в расслаблении мышечного волокна, снижает агрегационную способность тромбоцитов, поддерживает нормальный трансмембранный потенциал в электровозбудимых тканях [4]. Рассмотрим подробнее

роль магния в функционировании органов системы кровообращения.

Суточная потребность в Mg^{2+} составляет 300 мг для женщин, 350 мг для мужчин и возрастает при беременности, занятиях спортом. Наиболее богаты магнием злаковые культуры, бобовые, зелень, орехи, шоколад. Усвояемость магния из пищевых продуктов составляет 30-35%. Она может увеличиваться под влиянием витамина B_6 , молочной, аспарагиновой, оротовой кислот [16, 17].

Несмотря на то что магний широко распространен в природе, его дефицит в человеческой популяции встречается в 16-42% [18]. Это связано с составом пищи: часть продуктов располагает малым содержанием магния, другие – первоначально достаточным его количеством, но не выгодным в плане сопутствующих ионов кальция и фосфатов, некоторых липидов и протеинов, уменьшающих абсорбцию магния из кишечника. Возрастное замедление моторики желудочно-кишечного тракта, дисбактериозы, полиэтиологичный синдром мальабсорбции дополнительно снижают всасывание Mg^{2+} .

К другим факторам, способствующим гипомagneмией, относят пребывание в помещениях с жарким микроклиматом, злоупотребление алкоголем, беременность, лактацию, нерациональную гипокалорийную диету, стресс и синдром хронической усталости [19].

Среди важных причин развития дефицита магния можно выделить причины, связанные:

- с повышенным выведением (через желудочно-кишечный тракт при рвоте, диарее, через почки при нефротическом синдроме, у больных с сахарным диабетом, при диуретической терапии, лечении циклоспорином);
- с эндокринными нарушениями (гипертиреозидизм, гиперальдостеронизм);
- с повышенной потребностью магния (беременность, кормление грудью, стресс, период реконвалесценции, период роста, повышенное потоотделение);
- со сниженным потреблением (диета, алкоголизм, парентеральное питание с низким содержанием магния и др.);

- со сниженной кишечной резорбцией (энтеропатии, состояния после обширных резекций кишечника, синдром мальабсорбции, продолжительная диарея).

Клинические проявления отражают патогенетическую сущность магниевого дефицита и разделяются исследователями на группы: эндокринно-обменные проявления, психические, неврологические, сердечно-сосудистые заболевания.

Магний влияет на эндотелий, который играет ключевую роль в сосудистом гомеостазе, в частности, за счёт продукции оксида азота и участия в управлении агрегацией тромбоцитов. Доказано, что дефицит ионов магния увеличивает активность тромбоксана A₂, что сопровождается повреждением сосудистой стенки. В рандомизированном двойном слепом исследовании была изучена эндотелий-зависимая дилатация плечевой артерии на фоне приёма препарата магния по сравнению с группой контроля. В исследовании показано, что через 6 месяцев приёма препаратов магния этот показатель увеличился на 15,5±12,0% (p<0,01), а у пациентов, входивших в группу контроля, прирост составил 4,4±2,5% в сравнении с исходным уровнем. Была продемонстрирована линейная корреляция между степенью эндотелий-зависимой вазодилатации и концентрацией внутриклеточного Mg²⁺ [5].

Представляет интерес вопрос об антиатерогенной активности магния. Длительный дефицит магния – одно из необходимых условий для манифестации и развертывания генетически детерминированной программы атеросклероза. В условиях атерогенной диеты недостаток в пище магния способствует прогрессированию склеротического поражения сосудов, и, наоборот, назначение магния приводит к регрессу гиперхолестеринемии. При дефиците магния в крови повышено содержание триглицеридов, липопротеидов низкой плотности и очень низкой плотности и, наоборот, снижен уровень липопроте-

идов высокой плотности. Согласно результатам исследования The Atherosclerosis Riskin Communities (ARIC), гипомагниемия сопровождается развитием ишемической болезни сердца (ИБС). Подобный вывод был сделан на основании наблюдения 13 922 пациентов на протяжении 4-7 лет с учётом социодемографических характеристик, вредных привычек, уровней холестерина, фибриногена и других факторов [6]. В дополнение известно, что наиболее выраженный дефицит магния имеется у лиц с повышенным содержанием атерогенных липидов [7].

Исследования [8] показали, что длительно существующий дефицит магния, особенно на фоне эссенциальной гипертонии, является достоверным фактором риска возникновения острых нарушений мозгового кровообращения. Кровеносные сосуды, снабжающие ткань мозга, чрезвычайно чувствительны к магниевому балансу.

Недостаток магния при сердечной недостаточности свидетельствует в пользу того, что это заболевание является, как правило, результатом прогрессирования ИБС и/или АГ, а также их осложнений [9]. Степень гипомагниемии может служить показателем тяжести заболевания и отчасти объяснять выраженность симптоматики [10]. Назначение магнийсодержащих препаратов особенно оправдано при длительном приёме сердечных гликозидов, которые провоцируют гипомагниемия и последующие нарушения ритма, связанные с дефицитом иона. Считается, что ионы Mg²⁺ тормозят активность ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС), и при их дефиците создаются более благоприятные условия для системной вазоконстрикции [11].

Несмотря на отсутствие единого подхода к оценке роли гипомагниемии при АГ, необходимость коррекции электролитного обмена, особенно нарушений, связанных с приёмом диуретиков, является очевидной [12].

Гипомагниемия усиливается при сахарном диабете 2 типа,

который стал частым спутником больных с сердечно-сосудистой патологией старших возрастов [13]. Недостаток магния сопряжён с нарушенной толерантностью к глюкозе [14], а препараты магния способны улучшать инсулинозависимую утилизацию.

Дефицит цитозольного магния в нейронах является наиболее ранним и точным маркером апоптоза нервных клеток. В последние годы появилось огромное количество литературных данных относительно апоптоза. Огромное количество исследований, проведённых за последние годы, привнесло новое понимание в молекулярные механизмы программированной смерти клетки; уточнило её роль в процессах гистогенеза и атрофии. Оценка этих механизмов подвела исследователей к пониманию терапевтических направлений в манипуляции апоптозом и в осуществлении терапевтического воздействия биотехнологическими методами. В последние годы было доказано, что микроэлементы (МЭ) способны модулировать программу апоптоза посредством определённых механизмов [15]. Ряд МЭ играет существенную роль в росте клетки и обмене веществ. Их транспорт и накопление в различных клетках определены в соответствии с функциональными требованиями компонентов клетки и генетических стимулов или патологически развивающимися механизмами проходимости. Поэтому даже умеренный дефицит или избыток МЭ в различных токсикологических моделях может иметь длительные эффекты на процессы репопуляции клеток и апоптоза [1]. Недавние открытия показали, что сутью механизма, лежащего в основе апоптоза, спровоцированного избытком или дефицитом МЭ, являются фундаментальные процессы митохондриального повреждения и активация каскада каспаз. Микроэлементы вовлечены в самосборку, синтез и регулирование митохондриальных ферментов, что вносит вклад в целостность комплексов дыхательной цепи.

Магний и другие микроэлементы являются структурными компонентами многих ферментов. Они влияют на кальций-зависимый синтез NO, косвенно регулируют пролиферацию нервных клеток и их пластичность. Доказано участие ионов магния в работе глутаматных и NMDA-рецепторов: при дефиците магниевого ионного окружения эти рецепторы возбуждаются.

В эксперименте на крысах доказана нейропротекторная роль сульфата магния, введенного за 30 минут до моделируемой гипоксии мозга. Многоцентровые эпидемиологические исследования выявили повышение частоты мозгового инсульта в биогеохимических провинциях со сниженным содержанием магния и кальция в мягкой воде.

Одним из важных эффектов магния является торможение процессов возбуждения в коре головного мозга и связанная с этим реализация наркотического, снотворного, седативного, анальгетического и противосудорожного эффекта. Экспериментальными исследованиями доказана роль магния в качестве модулятора эффектов возбуждающих аминокислот в ЦНС. При дефиците магния снижается способность к концентрации внимания и функции памяти. Классикой нейробиологии стало воззрение на магний как на ион с четкими седативными свойствами. Синтез ацетилхолина в головном мозге возможен только в присутствии ионов магния. Кора головного мозга обладает выраженной реактивностью, поэтому расстройства высшей нервной деятельности сопровождаются не только нарушениями энергетического обмена, но и изменениями трансмембранного транспорта ионов, в первую очередь магния. На большом экспериментальном и клиническом материале показана зависимость выраженности эпилептиформной готовности в коре головного мозга от уровня ионов магния.

Дефицит магния в организме – обычное явление для людей, подвергающихся хроническим стрессам, страдающим депрессией и аутизмом.

Стрессы различной природы (физические, психические) увеличивают потребность в магнии и служат причиной внутриклеточной магниевой недостаточности. Стресс и магниевая недостаточность являются взаимообуславливаемыми процессами, обоюдно усугубляющими друг друга. Состояние острого и хронического стресса ведёт к истощению внутриклеточного пула магния и его потерям с мочой, так как в стрессовой ситуации выделяется большое количество адреналина и норадреналина, способствующих выведению магния из клеток. При нормальном снабжении клеток магнием эти катехоламиновые воздействия удаётся снизить. В результате чего повышается резистентность к стрессу. По данным А.В. Кудрина и О.А. Громовой [1], дефицит магния встречается у 70% детей с синдромом дефицита внимания с гиперактивностью и у больных с ранними формами цереброваскулярных заболеваний.

Дефицит магния со стороны ЦНС ведёт к повышению активности глубоких сухожильных рефлексов, атаксии, тремору, дезориентации, судорожным состояниям, нистагму, парестезии.

Доказано, что нормальный уровень магния в организме обеспечивает активность нейромедиаторной аминокислоты глицина, участвующей в таких важных неврологических функциях, как тонкая моторика, точность движений, поддержание позы и ходьбы. Препарат глицин на фоне дефицита магния не может в полной мере ре-

ализовывать нейропротекторные эффекты, так как глицин должен быть активирован магнием.

Необходимость коррекции магниевого дефицита бесспорна. Однако это весьма затруднительно в связи с тем, что магний представляет собой главным образом внутриклеточные ионы. Именно поэтому целесообразно использование комплексной терапии дефицита этих ионов с компонентами, способствующими проникновению ионов магния во внутриклеточное пространство, или комплексными препаратами.

Назначение препаратов магния представляет собой своеобразную заместительную терапию и в качестве цели преследует коррекцию его нормального уровня и восстановление физиологических процессов, в которых Mg^{2+} принимает активное участие [15].

Заслуживает внимания препарат Магнерот, в состав которого входит оротовая кислота. Оротовая кислота необходима для фиксации магния на АТФ в клетке, что приводит к терапевтической активности магния. Помимо этого, оротовая кислота способствует росту клеток, участвуя в процессе обмена веществ. Магнерот успешно применяется в составе комплексной терапии в лечении и профилактике сердечно-сосудистых заболеваний: ишемической болезни сердца, магний-зависимых сердечных аритмий, различных спастических состояниях (в т.ч. ангиоспазмов), инфаркта миокарда, атеросклероза и гиперлипидемий.



Применение оротата магния началось в 60-х годах прошлого века. Преимущественно препарат использовался в терапии сердечной недостаточности, в т.ч. вызванной алкогольной кардиомиопатией. На модели алкогольного повреждения сердца у животных было показано, что одной из причин заболевания является нарушение синтеза РНК в кардиомиоцитах, а оротовая кислота необходима для нормального хода данного процесса. Оротовая кислота (которую называют так же витамином B₁₃), помимо участия в обмене магния, обладает собственной метаболической активностью: соединение является одним из метаболических предшественников пиримидиновых нуклеотидов, т.е. в конечном счёте необходимо для нормального хода анаболических процессов. На уровне сердечной мышцы эффект выражается в повышении синтеза белка и АТФ [20]. Анаболическая активность оротовой кислоты с успехом используется, например, у спортсменов с целью повышения работоспособности и конкурирует с таковой у стероидных препаратов. Установлено, что оротовая кислота поддерживает холестерин в коллоидном состоянии, что, возможно, препятствует его отложению в сосудистой стенке. Положительно и то, что магниевая соль оротовой кислоты слаборастворима в воде, поэтому практически не обладает послабляющим эффектом, хорошо всасывается.

Оротат магния (Магнерот) сочетает в себе все описанные выше свойства Mg²⁺ и оротовой кислоты [21], чем предопределяется широта его терапевтических эффектов. Так, в комплексной терапии ИБС на фоне приёма препарата урежается частота приступов стенокардии и потребность в сублингвальной нитроглицерине. Препарат используется в комбинированном лечении некоторых видов нарушений сердечного ритма, АГ, сердечной недостаточности различного генеза, благоприятно влияет на уровень глюкозы крови при сахарном

диабете и на качественный состав липидов.

Во всем мире пероральные препараты магния в комбинированной терапии сердечно-сосудистой патологии приобретают всё большее значение, поскольку они эффективны, хорошо переносятся больными и достаточно дешевы. В нашей стране накоплен большой опыт применения Магнерота, особенно в использовании препарата при наиболее распространённых в кардиологии нозологиях. Можно выделить группы пациентов, у которых назначение препарата Магнерот в качестве компонента комбинированной терапии будет наиболее успешным [22]:

- дефицит ионов Mg²⁺ (клиническая картина, гипомagneмия, снижение экскреции Mg²⁺ с мочой);
- сочетание АГ с гиперлипидемией, проявлениями ишемии миокарда;
- сочетание АГ с нарушением толерантности к глюкозе или сахарным диабетом 2 типа;
- наличие хронической алкогольной интоксикации, хронический стресс (профилактика стресс-индуцированных сердечно-сосудистых осложнений).

В одном из исследований были включены больные со стенокардией и АГ. При лечении данных больных Магнеротом в дозе 6 табл./сут в течение 6 недель в комплексной терапии с антиагрегационными и антигипертензивными средствами получено статистически достоверное снижение уровня АД со 157,8/88,3 мм рт. ст. до 125,6/82,8 мм рт. ст. [23], что сочеталось с урежением сердечного ритма [24].

Эффективность Магнерота была продемонстрирована в лечении пожилых пациентов обоего пола со стенокардией III функционального класса и АГ II степени в комплексной терапии с основными препаратами. Назначение Магнерота в течение 5 недель данным пациентам привело к уменьшению частоты

приступов стенокардии в среднем с 11,2 до 1,9 в неделю и снижению потребности в нитросорбите с 80 до 32 мг/сут. Количество нитроглицерина, использованного каждым больным за время комплексного лечения с Магнеротом, составило, в среднем, 29 таблеток, в то время как в контрольной группе за этот же период больные приняли по 53 таблетки. Достигнутый терапевтический эффект сохранялся в течение 2 недель после отмены Магнерота [25].

Во многих исследованиях Магнерот демонстрировал эффективность в комбинированной терапии больных после перенесённого инфаркта миокарда [26], причём особого внимания заслуживает профилактическая активность в отношении аритмий, нормализация фракции выброса и уменьшение конечного систолического и диастолического объёма [27], что особенно важно в восстановительный период после перенесённого инфаркта миокарда.

Магнерот хорошо переносится, процент побочных эффектов весьма невелик (немного более одного процента) и выражается в нарушениях со стороны пищеварительной системы (диарея, запоры), что, как правило, возникает при приёме препарата в высоких дозах и обычно проходит при снижении дозы. Единственным противопоказанием для назначения данного препарата является наличие почечной патологии – мочекаменная болезнь и нарушения почечной функции. Важно отметить, что Магнерот может применяться в период беременности и лактации. Магнерот, назначаемый в дозе по 2 таблетки 3 раза в сутки в течение 7 дней, с переходом на 1 таблетку 2–3 раза в сутки ежедневно можно применять длительное время.

Таким образом, многочисленные исследования дают основание считать применение препарата Магнерот эффективным в кардиологической практике.

*Список литературы
находится в редакции*

Впервые опубликовано в журнале «Трудный пациент», Том: 6, Номер: 5-6, 2008, с. 4-8

Российская версия международных рекомендаций для пациентов «Лечение ревматоидного артрита до достижения цели (Treat to Target)»

Орлова Е.В.¹, Каратеев Д.Е.¹, Булгакова Н.А.²

¹Федеральное государственное бюджетное учреждение «Научно-исследовательский институт ревматологии» РАМН

²Общероссийская общественная организация инвалидов «Российская ревматологическая ассоциация «Надежда»», г. Москва

Эффективная терапия ревматоидного артрита (РА) невозможна без активного и грамотного участия пациента в этом процессе. Успех в лечении РА возможен только в тесном и длительном союзе ревматолога и больного. Пациенту необходимо ясно представлять конечные цели лечения заболевания, иметь навыки управления его течением и лечебным процессом в активном сотрудничестве с врачом.

Больной должен содействовать соблюдению принципов тщательного контроля при РА и точно выполнять врачебные рекомендации. Для этого пациенту необходимо владеть информацией о своем заболевании, факторах, способствующих его прогрессированию, методах и периодичности оценки его активности, целях терапии и способах их достижения в каждом конкретном случае.

В 2008 г. международная группа ведущих экспертов-ревматологов и пациентов выступила с инициативой разработки рекомендаций для эффективного контроля над РА «Лечение до достижения цели» (Treat to Target (T2T)) [1]. Целенаправленная терапия много лет с успехом используется в лечении артериальной гипертензии, сахарного диабета и гиперлипидемии. Поддерживая целевые уровни артериального давления, глюкозы, гликозилированного гемоглобина, липидных параметров крови путем адекватного подбора фармакологической терапии и немедикаментозных мероприятий, можно снизить риск поражения органов-мишеней [2-8]. При этом большинство пациентов знакомо с

целевыми значениями данных параметров и принимают активное участие в поддержании их оптимального уровня.

При РА основным органом-мишенью условно можно считать сустав. Поражение суставов и функциональная недостаточность являются основными причинами ухудшения качества жизни [9-12]. В свою очередь, активность заболевания, оцененная по числу припухших суставов, острофазовым лабораторным показателям или комплексным индексам, является предиктором повреждения и функциональной недостаточности суставов [13-21].

Появлению рекомендаций T2T способствовали клинические исследования последних десятилетий, которые показали, что тактика тщательного контроля при РА приводит к лучшим результатам лечения, чем традиционный способ ведения больных. Она предусматривает регулярную оценку активности заболевания с использованием суммарных валидированных индексов и коррекцию проводимой терапии с учетом достигнутого результата [22-29].

Рекомендации T2T были раз-

работаны в соответствии со стандартными процедурами Европейской антиревматической лиги (European League Against Rheumatism (EULAR)) на основе данных систематического обзора литературы и мнений экспертов [1, 30, 31]. В марте 2009 г. рекомендации были обсуждены в ходе двухдневного заседания комиссии, в которую вошли более 60-ти экспертов из стран Европы, Северной и Латинской Америки, Японии и Австралии, в том числе 6 представителей пациентов [1]. В результате были приняты 4 общих принципа и 10 рекомендаций.

В дальнейшем T2T становится международной программой, включающей 45 стран-участниц (<http://www.t2t-ra.com>). Россия также вошла в международную инициативу T2T [32]. В каждой стране, в том числе и в России, принципы и рекомендации T2T переведены на оригинальный язык, согласованы и приняты собственной Руководящей группой экспертов [33, 34]. Данная международная инициатива призвана способствовать внедрению рекомендаций по ранней диагностике, тщательному контролю и лечению до достиже-



ния цели в стандартную рутинную клиническую практику, и, в итоге, оптимизировать результаты терапии РА.

В октябре 2009 г. на международном совещании по программе T2T более 25-ти врачей из 22-х стран и 2 пациента заявили о необходимости разработки версии рекомендаций для пациентов, как логического следствия первого общего принципа, который подчеркивает важность совместного принятия решений врачом и больным [35]. В 2011 г. международной Руководящей группой экспертов T2T совместно с 9-ю пациентами из разных регионов Европы (Кипр, Чешская Республика, Дания, Ирландия, Норвегия, Португалия, Нидерланды, Румыния и Великобритания) была создана англоязычная версия T2T для пациентов как важный инструмент терапевтического обучения [35].

Данная версия важна по нескольким причинам. Обучение больных позволяет более корректно контролировать их состояние и улучшить результаты лечения путем формирования партнерских отношений врача и пациента. Больные РА должны быть в достаточной степени информированы о потенциальных преимуществах и недостатках современных препаратов [36-38]. Большим препятствием для понимания рекомендаций для многих пациентов является профессиональный «медицинский» язык [39, 40]. Медикаментозная терапия дает наилучшие результаты при соблюдении больными правильного режима приема и дозирования препаратов, понимании их потенциальной пользы и согласия с тем, что она превышает возможный вред [41-44]. Информация для пациентов, доступная на понятном им языке, повышает приверженность к лекарственной терапии и общую удовлетворенность процессом лечения [37, 45]. Наконец, если пациент знаком с рекомендациями T2T, соответствующими терапевтическими возможностями, особен-

ностями мониторинга активности заболевания и эффективности терапии, он способен вести диалог с ревматологом на одном уровне.

Руководящая группа экспертов T2T подчеркивает, что перевод рекомендаций для пациентов на другие языки и валидация их в разных странах является важнейшим шагом к внедрению международной инициативы T2T и повышению качества медицинской помощи больным РА [35].

Целью настоящего исследования было оценить, насколько российская версия международных рекомендаций T2T для пациентов понятна больным РА, и в какой степени они согласны с их содержанием.

Материал и методы

На первом этапе англоязычная версия T2T для пациентов была переведена на русский язык [35]. Проект российской версии рекомендаций был обсужден и одобрен членами Руководящей группы экспертов T2T Российской Федерации и одним больным (представитель Общероссийской общественной организации инвалидов «Российская ревматологическая ассоциация «Надежда»» (РРАН)).

На втором этапе этот вариант был представлен для обсуждения, редактирования и внесения изменений на однодневной конференции для пациентов, посвященной Всемирному дню борьбы с артритом 12 октября 2012 г., которая была организована РРАН, проходила в ФГБУ «НИИР» РАМН и транслировалась на регионы России и Республику Беларусь. Вначале больным разъяснялся смысл рекомендаций международной инициативы T2T. Затем были розданы опросники с проектом 4-х общих принципов и 10-ти рекомендаций российской версии T2T для пациентов. Больные РА оценивали каждый пункт с помощью 10-бальной шкалы Лайкерта (*Likert scale*) по 2-м критериям: ясность перевода на непрофессиональный («немедицинский») язык

и степень согласия с содержанием (0 – данная рекомендация совсем не понятна или пациент полностью с ней не согласен, 10 – полная ясность и согласие с содержанием). Больным было также предложено в письменной форме представить свое мнение относительно данного проекта и пожелания по коррекции и внесению изменений. Особенно рекомендовалось отметить причины, по которым пациенты не соглашались с принципами и рекомендациями, а также пункты, которые были им совершенно не понятны, включая отдельные слова или понятия. При этом подчеркивалось, что невозможно вносить какие-либо изменения в основной смысл и содержание принципов и рекомендаций.

При подготовке окончательного варианта русскоязычной версии рекомендаций T2T для пациентов были проанализированы результаты анкетирования 15-ти больных РА. Отбор пациентов происходил совместно с представителями РРАН. Целевая выборка осуществлялась с учетом географических различий, пола, возраста и уровня образования. Больные должны были свободно владеть русским языком. Группа состояла из 11-ти женщин и 4-х мужчин, в возрасте от 28-ми до 64-х лет, из 6-ти различных регионов России: Центрального, Северо-Западного, Сибирского, Уральского, Северо-Кавказского и Южного. В итоге, был достигнут консенсус относительно окончательного варианта российской версии международных рекомендаций T2T для пациентов.

На третьем этапе было проведено анкетирование пациентов с РА, находящихся на стационарном и амбулаторном лечении в клинике и поликлинике ФГБУ «НИИР» РАМН. Критериями включения больных в исследование были: диагноз РА, соответствующий критериям EULAR/Американской коллегии ревматологов (ACR) 2010 г., отсутствие злоупотребления алкоголем, психических заболеваний, в

том числе деменции и нарушения восприятия информации, свободное владение русским языком.

В третий этап исследования было включено 86 пациентов с РА, 77 женщин и 9 мужчин в возрасте от 20 до 72 лет, с давностью заболевания от 3 месяцев до 18 лет. У 6 больных (7%) наблюдалась очень ранняя стадия заболевания, у 16 (18,6%) – ранняя, у 47 (54,6%) – развернутая, у 17 (19,8%) – поздняя. 69 пациентов (80,2%) были серопозитивны по ревматоидному фактору. 1-я степень активности РА наблюдалась у 16 (18,6%) больных, 2-я – у 51 (59,3%), 3-я – у 19 (22,1%). Рентгенологическая стадия определялась у 21 (24,4%) пациента, II – у 43 (50%), III – у 19 (22,1%), IV – у 3 (3,5%). I функциональный класс был у 15 (17,4%) пациентов, II – у 61 (70,9%), III – у 6 (7%), IV – у 4 (4,7%). 65 больных (75,6%) были из Центрального региона России (58 (67,4%) – из Москвы и Московской области), 4 (4,7%) – из Северо-Западного, 3 (3,5%) – из Приволжского, 2 (2,3%) – из Уральского, 3 (3,5%) – из Сибирского, 5 (5,8%) – из Северо-Кавказского, 4 (4,6%) – из Южного. У 3-х (3,5%) пациентов было начальное образование, у 41 (47,7%) – среднее, у 5 (5,8%) – незаконченное высшее, у 37 (43%) – высшее.

Больные оценивали ясность перевода каждого принципа и рекомендаций российской версии T2T на непрофессиональный («немедицинский») язык и степень согласия с содержанием по вышеописанной методике.

Результаты

В табл. 1 представлена российская версия для пациентов и оригинальная версия международных рекомендаций T2T. Разработка варианта для больных была проведена в точном соответствии с принципами и рекомендация оригинальной русскоязычной версии T2T [33]. После завершения второго этапа подготовки версии для пациентов, длинные предложения были упрощены или разбиты на несколько более коротких, ряд слов был исключен или заменен на синонимы, были использованы более понятные для больных «немедицинские» термины. Для лучшего понимания смысла и содержания рекомендаций, некоторые слова и понятия были объяснены в сопроводительном словаре (табл. 2).

Таблица 1. Российская версия для пациентов и оригинальная версия рекомендаций по лечению ревматоидного артрита до достижения цели (Treat to Target)

Оригинальная версия	Версия для пациентов
Общие принципы	
А. Лечение РА следует проводить на основании <i>совместного решения</i> пациента и врача-ревматолога.	А. Решения, касающиеся лечения РА, должны <i>приниматься совместно</i> пациентом и ревматологом.
В. Основная цель при лечении больного РА – обеспечить максимально продолжительное сохранение <i>высокого качества жизни, связанного с состоянием здоровья</i> , путем контроля над симптоматикой, предотвращения <i>структурного поражения суставов, нормализации функции</i> и увеличения <i>социальных возможностей</i> пациента.	В. Важнейшая цель лечения – обеспечить максимально долгое сохранение <i>высокого качества жизни, связанного с состоянием здоровья</i> . Она может быть достигнута путем: <ul style="list-style-type: none"> ■ контроля над симптомами болезни, такими как боль, воспаление, скованность и утомляемость; ■ предупреждения повреждения суставов и костей; ■ восстановления <i>нормальной функции</i> и участия в повседневной жизнедеятельности.
С. Подавление <i>воспаления</i> – важнейший способ достижения этой <i>цели</i> .	С. Главный способ достижения этой <i>цели</i> – остановка <i>воспаления</i> в суставах.
Д. Лечение до достижения цели с помощью оценки активности заболевания и соответствующего подбора терапии способствует <i>оптимизации исходов</i> при РА.	Д. Лечение РА, направленное на достижение четкой цели дает наилучшие результаты. Этого можно добиться путем оценки <i>активности болезни</i> и <i>пересмотра терапии</i> , если цель не достигнута.
Рекомендации	
1. Первичная <i>цель</i> лечения РА – достижение <i>состояния клинической ремиссии</i> .	1. Первичная <i>цель</i> лечения РА – достижение <i>клинической ремиссии</i> .
2. <i>Клиническая ремиссия</i> определяется как отсутствие признаков значимой воспалительной активности.	2. <i>Клиническая ремиссия</i> означает отсутствие <i>значимых признаков и симптомов</i> заболевания, вызванных <i>воспалением</i> .



3. Хотя основной <i>целью</i> остается достижение <i>ремиссии</i> , на основании имеющихся научных данных, допустимо считать приемлемой альтернативной <i>целью</i> лечения достижение низкой <i>активности</i> РА, особенно при стабильном состоянии и длительно протекающем заболевании.	3. Хотя <i>целью</i> лечения должно быть достижение <i>ремиссии</i> , у некоторых пациентов, особенно при длительно текущем заболевании, это невозможно. Поэтому, низкая <i>активность</i> РА может быть приемлемой альтернативой.
4. До тех пор, пока не будет достигнута <i>цель</i> лечения, <i>пересмотр</i> лекарственной терапии необходимо осуществлять не реже 1 раза в 3 месяца.	4. До тех пор, пока не будет достигнута <i>цель</i> лечения, <i>пересмотр</i> лекарственной терапии должен осуществляться не реже 1 раза в 3 месяца.
5. Необходимо регулярно оценивать и документировать данные об <i>активности</i> заболевания: у пациентов с умеренной/высокой степенью активности - ежемесячно, у пациентов со стойко низкой <i>активностью</i> или в состоянии <i>ремиссии</i> – реже (1 раз в 3–6 месяцев).	5. Активность заболевания должна регулярно оцениваться и документироваться. У пациентов с высокой или умеренной <i>активностью</i> болезни это необходимо проводить каждый месяц. У пациентов с <i>устойчивой</i> низкой <i>активностью</i> болезни или <i>ремиссией</i> это может быть сделано реже (например, каждые 3-6 месяцев).
6. В каждодневной клинической практике для принятия решений о лечении необходимо использовать <i>валидированные комплексные показатели</i> активности заболевания, включающие оценку состояния суставов.	6. В каждодневной клинической практике для принятия решений о лечении необходимы <i>комплексные показатели</i> активности заболевания, включающие обследование суставов.
7. Помимо использования <i>комплексных показателей</i> активности заболевания, при принятии клинических решений необходимо учитывать <i>структурные изменения</i> и <i>нарушения функции</i> .	7. Кроме активности заболевания, при принятии решений о лечении в клинической практике должны также учитываться <i>поражения суставов</i> и ограничения в повседневной жизнедеятельности.
8. К желаемой <i>цели</i> лечения необходимо стремиться в течение всего периода заболевания.	8. Желаемая <i>цель</i> лечения должна поддерживаться на протяжении всего периода заболевания.
9. На выбор (<i>комплексного</i>) <i>показателя</i> активности заболевания и целевых параметров могут повлиять <i>сопутствующие</i> заболевания, <i>индивидуальные особенности пациента</i> и риски, связанные с приемом лекарственных препаратов.	9. Выбор соответствующего <i>показателя</i> активности заболевания и <i>цели</i> может зависеть от конкретной ситуации: наличия других заболеваний, <i>индивидуальных особенностей пациента</i> и безопасности приема лекарственных препаратов.
10. Пациент должен быть в достаточной степени информирован о <i>цели</i> лечения и запланированной <i>стратегии</i> для достижения этой <i>цели</i> под наблюдением ревматолога.	10. Пациент должен быть в достаточной степени информирован о <i>цели</i> лечения и запланированной <i>стратегии</i> для достижения этой <i>цели</i> под наблюдением ревматолога.

Примечание. Слова, выделенные курсивом, объяснены в словаре специальных терминов (табл. 2)

Таблица 2. Словарь специальных терминов на непрофессиональном языке в алфавитном порядке

Термин	Объяснение на непрофессиональном языке	№
Активность болезни	Определяется совокупностью признаков и симптомов, вызванных воспалением. Различают высокую, умеренную, низкую активность и ремиссию. Единых пограничных числовых значений для этих четырех степеней нет: они зависят от используемого комплексного показателя активности болезни.	D, 3, 5, 6, 9
Валидированный показатель активности заболевания	Инструмент (индекс, тест, анкетирование), достоверность которого для измерения активности данного заболевания обоснована и доказана научно.	6
Воспаление	Основа патологического процесса при РА. Вызывается клетками иммунной системы и их продуктами (цитокинами), является непосредственной причиной возникновения симптомов заболевания, таких как боль, припухлость суставов и скованность. Остановив воспаление, возможно снизить или даже предотвратить повреждение суставов и ограничение их функции.	B, C, 2

КЛУБ РЕВМАТОЛОГОВ: АРТРИТЫ – НОВОЕ В ЛЕЧЕНИИ

Значимый	Синонимы: важный, серьезный, главный, решающий, существенный. Значение слова зависит от контекста. Результат исследования считается статистически значимыми, если маловероятно, что он был получен случайно (например, значимое изменение болевого синдрома от применения лекарственного препарата). Клинически значимое улучшение означает, что данное изменение важно для конкретного пациента.	2
Индивидуальные особенности пациента	Личные предпочтения и характеристики пациента, такие как возраст, пол, профессия и др.	9
Исход	Конечные результат болезни (патологического процесса) или эффект от лечения. Исходы, связанные с состоянием пациента, основаны на мнении больного, и включают, например, боль, утомляемость и физические функции. Объективные исходы не зависят от субъективных ощущений пациента (например, данные рентгенографии суставов, острофазовые показатели крови (скорость оседания эритроцитов или С-реактивный белок)). Термин «оптимизация исходов» означает стремление добиться «лучших конечных результатов».	D
Качество жизни, связанное с состоянием здоровья	Качество жизни является ключевым понятием и зависит от целого ряда индивидуальных и социальных факторов. Качество жизни, связанное с состоянием здоровья, определяется непосредственным влиянием заболевания на повседневную жизнедеятельность. Оно не ограничивается только медицинскими проблемами, и включает последствия болезни для психологического состояния, профессиональной деятельности, семейной жизни, социальных взаимоотношений и досуга.	B
Клиническая ремиссия	Состояние клинической ремиссии устанавливается ревматологом на основании жалоб пациента, обследования суставов и результатов лабораторных исследований, используя комплексные индексы оценки активности болезни. Клиническая ремиссия не включает данные рентгенографии, магнитно-резонансной томографии, ультразвукового исследования и других методов визуализации.	1, 2
Комплексный показатель активности заболевания	Инструмент измерения активности заболевания, который объединяет различные параметры болезни в единое числовое значение (индекс). Примеры комплексных показателей активности РА: индекс активности болезни (disease activity score (DAS 44 и DAS 28)), упрощенный индекс активности (simplified disease activity index (SDAI)), клинический индекс активности (clinical disease activity index (CDAI)).	6, 7, 9
Нарушения функции	Влияние болезни на выполнение различных задач в повседневной жизнедеятельности.	7
Нормальная функция	Функционирование при нормальной жизнедеятельности – состояние, в котором человек был до начала болезни.	B
Пересмотр (лекарственной) терапии	Это изменения в медикаментозном лечении, но не всегда смена лекарственного препарата. У пациентов, которые не достигли основной цели – ремиссии, но показали значительное улучшение в последние 3 месяца, достаточным может быть только изменение дозы или продолжение терапии в течение нескольких недель. Пересмотр терапии зависит от применяемой стратегии и индивидуального ответа пациента на лечение.	D, 4
Признак	Проявление болезни, которое выявляется при объективном медицинском осмотре (например, число припухших суставов).	2
Ремиссия	Степень активности заболевания без каких-либо существенных признаков воспаления.	1, 2, 3
Симптом	Проявление болезни, которое чувствует (испытывает) пациент (например, боль, скованность, утомляемость).	2
Совместное принятие решений	Процесс, при котором врач и пациент принимают решение о лечении совместно, на основе диалога о предпочтениях больного и знаниях врача. Условием совместного принятия решений является равноправное партнерство в отношениях пациент-врач.	A



Сопутствующие заболевания	Наличие у одного человека одновременно 2-х или более хронических заболеваний (например, сахарного диабета и РА).	9
Социальные возможности	Возможность вносить свой вклад в общественную жизнь и осуществлять социальные функции. Функциональные нарушения могут серьезно ограничить возможность участия в повседневной жизнедеятельности.	В
Стратегия	Определенный путь, по которому врач и пациент стремятся к достижению цели лечения.	10
Структурные поражения (изменения)	Разрушение костей и суставов, вызванное воспалением и, в значительной степени, необратимое. Может быть обнаружено с помощью методов визуализации (рентгенографии, магнитно-резонансной томографии, ультразвукового исследования).	В, 7
Устойчивая ремиссия	Состояние ремиссии, которое сохраняется в течение длительного периода (например, более 6-ти месяцев).	5
Цель	Окончательный результат, который стремятся достичь при лечении РА.	Везде

Примечание. В третьей колонке буквой указан общий принцип, цифрой – рекомендация Т2Т, где используется оригинальный термин

Важным аспектом контроля над РА является использование унифицированных валидированных индексов активности заболевания. Применение разнообразных показателей для оценки активности РА усложняет обучение пациентов и диалог с ревматологом о цели лечения [35, 46]. При разработке рекомендаций Т2Т учитывались критерии высокой, средней, низкой активности и ремиссии РА, основанные на вычислении валидированных комплексных показателей активности болезни: индекс активности болезни (disease activity score (DAS 44 и DAS 28)), упрощенный индекс активности болезни (simplified disease activity index (SDAI)) и клинический индекс активности болезни (clinical disease activity index (CDAI)) [23-25, 47-55].

Третий этап исследования показал важность принципов и рекомендаций Т2Т для больных РА. В целом наблюдался высокий уровень согласия с переводом и содержанием рекомендаций среди пациентов, превышающий 8,7 балла по 10-балльной шкале Лайкерта (рис. 1). Средний уровень ясности перевода принципов и рекомендаций на «немедицинский» язык составил 9,41 балла (минимальный – 8,82 балла для рекомендации №6, максимальный – 9,88 для рекомендации №10), согласия с содержа-

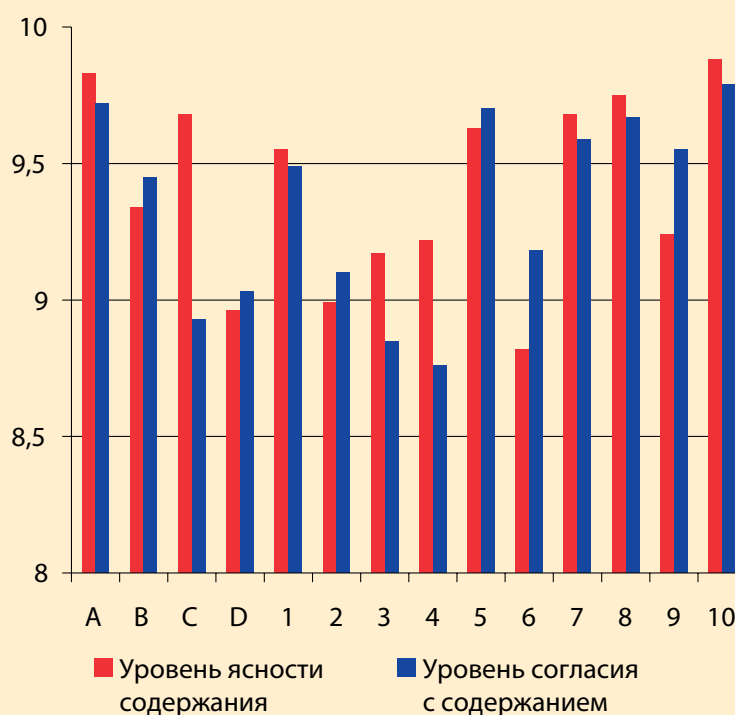


Рисунок 1. Уровни ясности перевода на непрофессиональный («немедицинский») язык и согласия с содержанием общих принципов (А–D) и рекомендаций (1–10) российской версии Т2Т для пациентов по 10-балльной шкале Лайкерта (0 – принцип или рекомендация совсем не понятны или больной полностью с ними не согласен, 10 – полная ясность и согласие с содержанием)

нием – 9,34 балла (минимальный – 8,76 балла для рекомендации №4, максимальный – 9,79 для рекомендации №10).

Рисунок 1. Уровни ясности перевода на непрофессиональный («немедицинский») язык и согласия с содержанием общих

принципов (А–D) и рекомендаций (1–10) российской версии Т2Т для пациентов по 10-балльной шкале Лайкерта (0 – принцип или рекомендация совсем не понятны или больной полностью с ними не согласен, 10 – полная ясность и согласие с содержанием).

Наиболее низкий уровень согласия среди пациентов наблюдался для рекомендаций №3 (8,85 балла) и №4 (8,76 балла). При этом принятие больными рекомендации №3 зависело от давности заболевания, а рекомендации №4 – от возраста. Согласие с содержанием рекомендации №3 было ниже при очень ранней и ранней стадиях заболевания (7,93 балла) и повышалось при развернутой и поздней (9,6 балла). У больных молодого возраста (от 20 до 40 лет) согласие с рекомендацией №4 было выше (9,54 балла), а у пациентов в возрасте от 41 до 72 лет оно снижалось (8,31 балла). Максимальный уровень согласия наблюдался в отношении общего принципа №1 (9,73 балла) и рекомендации №10 (9,79 балла). Каких либо различий в восприятии рекомендаций в зависимости от уровня образования пациентов выявлено не было.

Обсуждение

Лечение РА представляет собой комплексную, междисциплинарную проблему. Медикаментозная терапия является основным, но не единственным компонентом, определяющим исход заболевания. Пациенты нуждаются в психологической поддержке, наблюдении со стороны других специалистов, а также обучении, обеспечивающем возможность совместного принятия решений с ревматологом относительно стратегии лечения.

При РА крайне важным является раннее назначение агрессивной медикаментозной терапии непосредственно после установления диагноза [56–62]. Зачастую, бывает достаточно сложно убедить больного с ранним РА в необходимости интенсивного медикаментозного лечения. Для повышения комплаентности пациенту необходимо предоставить информацию о рисках, связанных с заболеванием, стратегии лечения и ожидаемом его результате. Версия T2T для пациентов пред-

ставляет собой важный инструмент решения данной задачи. Она может распространяться в виде брошюр, листовок, буклетов и др. Больной должен знать, что представляет собой концепция лечения до достижения цели, как часто ему необходимо посещать ревматолога, что он должен ожидать от консультации, какова его роль в процессе принятия решений, какие конечные результаты он должен получить от лечения [35]. Большое значение имеют также организации пациентов, которые могут обеспечить широкую доступность рекомендаций T2T для больных.

Для внедрения инициативы T2T в реальную клиническую практику необходима регулярная оценка активности заболевания ревматологом и корректная регистрация ее результатов. Ключевую роль в накоплении и обработке полученной при этом информации играет создание Регистра больных РА. База данных Регистра позволяет производить автоматический подсчет комплексных показателей активности болезни и функционального статуса, собирать и структурировать всю информацию о ходе лечения и его исходах.

После инициирования международной программы T2T во многих странах были проведены исследования уровня согласия с содержанием принципов и рекомендаций среди врачей, а также степени их применения в реальной клинической практике. Был проведен опрос 1901-го ревматолога из 34-х стран (Восточная и Западная Европа, Латинская Америка, Австралия, Канада, Новая Зеландия, Япония, Корея и Средний Восток) [63]. Согласие с рекомендациями было высоким (более 8-ми баллов по 10-балльной шкале Лайкерта) во всех странах и регионах. Максимальный уровень поддержки наблюдался относительно рекомендаций №1 (9,2 балла) и №10 (9,3 балла), минимальный – относительно реко-

мендаций №5 (8,5 балла) и №3 (8,6 балла). Наибольшие различия в восприятии рекомендаций между странами существовали относительно рекомендаций №5 и №6 – от 9,6 до 6,9 балла. Степень применения каждой рекомендации в реальной клинической практике оценивалась по 4-балльной шкале Лайкерта (никогда, не очень часто, очень часто, всегда). В целом, уровень использования рекомендаций T2T в 34-х странах был высоким. Наибольшее число ответов «всегда» и «очень часто» получила рекомендация №2 (97,7%), а наименьшее – №5 (87,3%). Рекомендации №5 и №6 набрали максимальное число ответов «никогда» и «не очень часто» (12,7% и 10,0% соответственно). При этом большинство ревматологов были готовы изменить свою практику в соответствии с программой T2T.

Аналогичное исследование было проведено среди канадских ревматологов [64]. Анкетирование прошли 78 (24%) из 330-ти опрошенных врачей. Уровень согласия колебался от 6,9 балла по 10-балльной шкале Лайкерта для рекомендации №5 до 9,1 балла для рекомендации №10. Относительно применения в реальной клинической практике, наибольшее число ответов «никогда» и «не очень часто» по 4-балльной шкале Лайкерта получили рекомендации, касающиеся частоты визитов к ревматологу (№5) и использования комплексных показателей активности заболевания (№6) – 33,3% и 32,1% соответственно. В качестве причин этого были указаны занятость в повседневной практике и сомнения в достоверности комплексных показателей для оценки активности заболевания. Несмотря на это, большинство опрошенных врачей отметили, что они придерживаются рекомендаций T2T.

Таким образом, результаты этих двух исследований показали высокую поддержку инициативы T2T международным сообществом ревматологов. Авторы счи-



тают, что дополнительные усилия необходимо сосредоточить на преодолении нежелания отдельных врачей изменить свою практику с в соответствии с рекомендациями T2T.

Три исследования оценили восприятие рекомендаций T2T пациентами. При разработке англоязычной версии оценивалась степень согласия с ними 10-ти больных РА из различных регионов Европы [35]. В целом средний уровень согласия с содержанием был высоким – 9,3 балла по 10-бальной шкале. Наибольшая степень согласия наблюдалась для общего принципа №1, а наименьшая – для рекомендации №4.

На ежегодном съезде ACR в ноябре 2012 г. были представлены данные Канадской Руководящей группы экспертов T2T о восприятии канадцами с РА рекомендаций T2T для больных [65]. Оценивалась степень согласия с содержанием рекомендаций в зависимости от социально-демографических факторов и длительности заболевания. Было опрошено 959 пациентов (77% женщин) из 6-ти провинций Канады (средний возраст – 59,1 года, средняя продолжительность болезни – 12,9 лет), наблюдающихся у 22-х ревматологов. У больных уровень согласия варьировал от 8,6 балла по 10-бальной шкале для рекомендации №4 до 9,5 балла для рекомендации №7. При этом степень согласия с рекомендацией №4 уменьшалась с увеличением возраста пациента (от 9,1 балла у больных в возрасте 43-х лет до 7,9 у пациентов в возрасте 74-х лет). Принятие рекомендации №5 было значительно выше у больных РА провинций Квебек (9,4 балла) и Нью-Брансуик (9,3 балла) по сравнению с Британской Колумбией (8,6 балла). В Канаде согласие с рекомендациями T2T среди пациентов было выше, чем среди ревматологов [64, 65].

На ежегодном конгрессе EULAR в июне 2012 г. были пред-

ставлены данные анкетирования (27 вопросов) бразильских больных РА, оценивающего восприятие рекомендаций T2T, знания о болезни и стратегиях ее лечения, проведенного 12-ю ревматологами из 11-ти больниц всех регионов Бразилии [66]. В опросе приняли участие 230 пациентов (90,1% женщин, средний возраст – 52 года, средняя продолжительность болезни – 11 лет). Оказалось, что большинство больных (95%) хотело бы принимать решения относительно лечения совместно с врачом, а также быть в курсе целей лечения (98%) и стратегий их достижения (94%). 65% пациентов нуждались в более подробной информации о заболевании, а 93% хотели бы получать ее от медицинского персонала. Результаты анкетирования не зависели от давности заболевания и использования государственной или частной медицинской помощи. Хорошо восприняты больными (86%) были рекомендации относительно ежемесячных посещений ревматолога и регулярного контроля активности заболевания, пока не достигнута ремиссия, а также оценки состояния суставов (90%) при каждом визите (71%). Авторы считают, что большой проблемой является неудовлетворенная потребность пациентов в образовательных программах.

Данные европейской, канадской и бразильской работ согласуются с результатами проведенного исследования степени согласия с принципами и рекомендациями T2T российскими больными РА. Наблюдался высокий уровень согласия с содержанием российской версии T2T для пациентов (в среднем – 9,34 балла по 10-бальной шкале). Максимальный уровень согласия среди больных отмечался для общего принципа №1 (совместное принятие решений по лечению РА между пациентом и ревматологом) и рекомендации

№10 (информированность пациента о цели лечения и стратегии для ее достижения), минимальный – для рекомендаций №3 (низкая активность РА – приемлемая альтернатива ремиссии в ряде случаев) и №4 (пересмотр лекарственной терапии не реже 1 раза в 3 месяца, пока не достигнута цель лечения). При этом согласие пациентов с рекомендацией №3 увеличивалось с повышением давности заболевания, а с рекомендацией №4 снижалось с увеличением возраста больных. Уровень образования не влиял на восприятие рекомендаций T2T. Таким образом, большинство российских больных РА было убеждено, что должное информирование о цели лечения и совместное с ревматологом принятие решения о стратегии для достижения этой цели, расширяет их возможности по эффективному контролю над заболеванием.

К сожалению, большая часть (75,6%) включенных в исследование пациентов была из Центрального региона России, и поэтому нам не удалось оценить взаимосвязь между уровнем согласия больных с рекомендациями T2T и географическими различиями. Это должно быть предметом дальнейших исследований. Кроме того, представляется целесообразным оценить степень согласия с содержанием рекомендаций T2T среди ревматологов различных регионов России и определить насколько они руководствуются ими в реальной клинической практике, а также выявить взаимосвязи и различия в восприятии рекомендаций среди врачей и пациентов. Данный подход может способствовать устранению препятствий к широкому внедрению инициативы T2T в реальную клиническую практику и оптимизировать результаты терапии РА.

Список литературы
находится в редакции

Впервые опубликовано в журнале «Научно-практическая ревматология», 2013; 51(3): 246–254

Интерлейкин-6-зависимые эффекты в патогенезе и терапии ювенильного артрита



Никишина И.П.

Учреждение Российской академии медицинских наук

Научно-исследовательский институт ревматологии РАМН, г. Москва

Разработка и внедрение в клиническую практику генно-инженерных биологических препаратов (ГИБП) открыли новые возможности эффективного лечения ревматических заболеваний и дали мощный толчок к развитию новых перспективных научных исследований в ревматологии. Накопленный в последнее десятилетие обширный опыт применения ГИБП, представленный данными международных рандомизированных контролируемых исследований (РКИ) и национальных регистров, убедительно свидетельствует, что эффективность ГИБП существенно превышает эффективность всех других фармакологических агентов при ревматических заболеваниях и позволяет рассчитывать на радикальное улучшение их прогноза [1]. Несмотря на то что основная масса научных исследований по применению ГИБП выполняется на взрослом контингенте больных, это направление фармакотерапии представляет не меньшую актуальность для педиатрической популяции пациентов, страдающих ревматическими заболеваниями, особенно ювенильными артритами (ЮА).

ЮА – это гетерогенная группа хронических воспалительных заболеваний суставов детского возраста, включающая в соответствии с Международной классификацией болезней X пересмотра как патологические состояния с четко верифицированным нозологическим диагнозом (ювенильный ревматоидный артрит (ЮРА) и ювенильный анкилозирующий спондилит (ЮАС), так и ювенильный хронический артрит (ЮХА), точный нозологический исход которого в детском возрасте непредсказуем [1]. В международных научных исследованиях эквивалентным понятию ЮА является принятый в 1997 году Всемирной Лигой ревматологических ассоциаций (ILAR) термин «ювенильный идиопатический артрит» (ЮИА) с выделением 7 категорий (или клинических вариантов) болезни в соответствии с балансом

критериев дефиниции и критериев исключения [2-6].

Ювенильное начало заболевания у большинства пациентов с ЮА обуславливает неспецифический характер клинической картины болезни, не позволяющий в течение длительного периода времени, часто вплоть до взрослого возраста, провести точную нозологическую дифференциацию между ревматоидным артритом (РА) и группой серонегативных спондилоартропатий. В педиатрической ревматологии в отношении группы ЮА принят не нозологический, а классификационный подход с выделением устойчивых клинических вариантов, включая 3 основных – системный, полиартикулярный и олигоартикулярный. Это обстоятельство ни в коей мере не означает более благоприятного по сравнению со взрослыми пациентами прогно-

за. Напротив, группа ЮА в целом характеризуется хроническим, преимущественно прогрессирующим течением болезни с высоким риском развития инвалидности, жизнеугрожающих состояний, соматогенной задержки физического и полового развития, значительного ухудшения качества жизни, затрудняющих возможности пациентов к адаптации и полноценной интеграции в социуме [3-10]. В силу этого обстоятельства возможность применения эффективных средств патогенетической терапии у детей, страдающих ЮА, представляет особую актуальность.

В Российской Федерации и странах СНГ в настоящее время ни один из существующих на национальном фармацевтическом рынке ГИБП не имеет зарегистрированных показаний при ЮА у детей до 18-летнего возраста. В мировой практике одобрение регламентирующих органов



(FDA – в США, ЕМЕА – в странах Европейского Союза) относится не ко всем ГИБП, имеет дифференцированные возрастные ограничения (например, для адалимумаба в США – с 4-летнего возраста, в странах ЕС – с 13-летнего возраста) и распространяется, главным образом, только на один клинический вариант ЮИА – полиартикулярный. Такой статус объясняется тем, что предрегистрационные клинические испытания ГИБП у детей проводились с учетом уже полученного опыта аналогичных исследований при РА у взрослых, и, соответственно, в качестве целевой популяции отбирались пациенты с клиническим вариантом, более всего похожим на РА взрослых. Исключение может составить только тоцилизумаб – рекомбинантные гуманизированные моноклональные антитела к рецептору интерлейкина-6 (ИЛ-6), для которого клинические исследования II и III фазы начались практически одновременно при РА у взрослых и ЮИА, причем при наиболее тяжелом клиническом варианте ЮИА – системном, имеющем существенные отличия в патогенезе от РА [11-16].

Системный вариант ЮРА/ЮИА – особый клинический вариант, составляющий 10-20% от всех случаев ЮА, отличается наиболее неблагоприятным прогнозом из-за: 1) риска развития жизнеугрожающих состояний в результате манифестации системных проявлений (полисерозит, синдром активации макрофагов и др.); 2) деструктивного полиартрита с множественными аваскулярными некрозами крупных суставов, особенно тазобедренных; 3) значительной задержки физического и полового развития; 4) максимально высокого среди всех клинических вариантов ЮА риска развития амилоидоза внутренних органов; 5) резистентности к большинству лекарственных средств, включая комбинацию базисных противовоспалительных препаратов (БПВП). Для системного варианта ЮИА характерны наиболее высокие значения острофазовых белков, а также изменения лабораторных показате-

лей, отражающих патологические эффекты провоспалительных цитокинов (тяжелая анемия, гиперлейкоцитоз, тромбоцитоз, гиперферментемия) [1, 3–6, 9, 10].

Все перечисленные клинические и лабораторные проявления могут быть объяснены гиперпродукцией ИЛ-6, свойственной пациентам с системным вариантом ЮИА в силу определенных генетических мутаций гена ИЛ-6, чему есть многочисленные доказательства в результатах генетических исследований и работах ученых, детально изучавших взаимоотношения цитокинов в патогенезе ЮА [8, 9, 17-21]. Так, сравнительные исследования уровня ИЛ-6 и рецепторов ИЛ-6 (ИЛ-6) при различных клинических вариантах ЮИА в работах М. Rooney с соавт. [19], S. Ozen с соавт. [20], F. De Benedetti с соавт. [18, 21] показали значительно более высокие уровни ИЛ-6 у больных системным ЮИА по сравнению с полиартикулярным вариантом, с ярко выраженной корреляцией ИЛ-6 (в отличие от ИЛ-1 и ФНО) с общей активностью заболевания и ее отдельными клиническими проявлениями – выраженностью и динамикой лихорадки, продолжительностью утренней скованности, числом воспаленных суставов, выраженностью суставного синдрома (отека, ограничения функции и т.д.), уровнем СОЭ и СРБ. В работах F. De Benedetti с соавт. [21] было установлено, что при системном варианте ЮИА определяются максимально высокие значения уровня ИЛ-6 в синовиальной жидкости по сравнению с олигоартикулярным ЮА и РА взрослых. Показательно, что в данном исследовании паттерны синовиальной жидкости пациентов с полиартикулярным ЮА более соответствовали таковым при системном варианте, чем при олигоартрите и РА взрослых. В клинической практике также можно отметить определенное сходство в проявлении ИЛ-6-зависимых эффектов (анемия, тенденция к тромбоцитозу, задержка роста и т.д.) у больных системным и полиартикулярным вариантами ЮИА.

ИЛ-6 является плейотропным цитокином, что объясняет многообразие его биологических эффектов, большинство из которых играют ключевую роль в патогенезе воспалительных заболеваний суставов как у взрослых, так и у детей. Ярким тому доказательством являются исследования на экспериментальных моделях животных, показавшие невозможность индукции артрита у трансгенных мышей с нефункционирующим геном ИЛ-6 и восстановление способности к развитию артрита при введении рекомбинантного ИЛ-6, в отличие от других животных моделей с «подавленным» геном, ответственным за продукцию фактора некроза опухолей (ФНО) [13, 14, 17, 18].

Многообразие ИЛ-6-зависимых эффектов объясняется множественностью клеток-мишеней, среди которых:

- В-клетки (индукция синтеза антител, в т.ч. аутоантител – ревматоидного фактора, антител к цитрулинированным белкам);
- Т-клетки (участие в дифференцировке цитотоксических Т-клеток, синовиальное воспаление);
- макрофаги (стимулирование дифференцировки);
- мегакариоциты (продукция тромбоцитов);
- остеокласты (активация процессов резорбции кости, развитие остеопороза, задержка роста);
- гепатоциты (продуцирование острофазовых белков: СРБ, фибриногена, сывороточного амилоида А, альфа-1-антитрипсина и супрессия выработки альбумина);
- кератиноциты и клетки мезангия (фактор роста).

В отношении внесуставных проявлений эффекты ИЛ-6 наиболее ярко прослеживаются у пациентов детского возраста, преимущественно у больных системным вариантом ЮИА и редко бывают столь выраженными у взрослых больных РА.

К числу ИЛ-6-зависимых проявлений у больных ЮА относится

микроцитарная анемия, сопровождающаяся высоким (а иногда, - сверхвысоким) уровнем ферритина. В отличие от «анемии хронического воспаления» при РА взрослых, в генезе анемии при системном ЮИА ведущая роль принадлежит нарушению абсорбции железа в эритропоэзе, по-видимому, за счет стимуляции выработки гепатоцитами острофазового белка гепсидина, препятствующего высвобождению железа из макрофагов и снижающего его всасывание [9, 11, 13, 14, 16, 18].

Другим ИЛ-6-зависимым феноменом является нарушение роста у детей, страдающих системным и полиартикулярным ЮИА, хотя часто в медицинской литературе и клинической практике игнорируется этот доминирующий в генезе низкорослости механизм, а задержку физического развития связывают лишь с негативным влиянием глюкокортикоидной терапии, хотя впервые нарушение роста у больных ЮА было отмечено еще в 1897 г. Д. Стиллом [18], задолго до открытия синтетических глюкокортикоидов. Показательно, что на экспериментальных моделях трансгенных линейных мышей NSE/hIL-6 доказано значение высокого уровня циркулирующего ИЛ-6 в формировании фенотипа с укороченной длиной тела. Так же как и у больных системным ЮА, у этих трансгенных животных не нарушена продукция гипоталамического гормона роста, но снижен уровень соматомединов – инсулиноподобного фактора роста-1 (Insulin-like Growth Factor-1 - IGF-1) и IGF- связывающего протеина-3 (IGFBP-3), опосредующих эффекты гормона роста на уровне периферических органов и тканей. Напротив, введение рекомбинантного ИЛ-6 нормальным мышам вызывает снижение уровня IGF-1. Такая же закономерность прослеживается и у больных системным ЮА, у которых уровень IGF-1 и IGFBP-3 обратно коррелирует с сывороточным уровнем ИЛ-6, но не с ИЛ-1 и ФНО α [18, 22, 23]. В этой связи объяснимы данные о том, что у пациентов с ЮА в процессе лечения гормоном роста уровень

СРБ, рассматривающийся в качестве суррогатного маркера активности ИЛ-6, обратно коррелирует со скоростью роста и уровнем IGF-1. Еще одним возможным механизмом влияния ИЛ-6 на нарушение роста может являться замедление формирования вторичных точек окостенения, что наблюдается у трансгенных мышей с гиперпродукцией ИЛ-6 [18, 23]. Активацией ИЛ-6 остеокластов, способствующей резорбции кости, можно объяснить генерализованный остеопороз и деструкцию крупных суставов, нередко встречающиеся у пациентов с системным ЮА. Недавно опубликованные данные японских ученых, изучавших уровень протеина хрящевого матрикса (cartilage oligomeric matrix protein) у детей, получавших терапию ингибитором ИЛ-6 (тоцилизумабом) на разных стадиях болезни и в сравнении со здоровым контролем показал, что этот сывороточный маркер находится в обратной зависимости с активностью болезни [25].

Интересным наблюдением является факт ускорения линейного роста у детей, успешно леченных ингибиторами ФНО (этанерцепт) [26], что может отражать взаимодействие и взаимовлияние цитокинов как на фоне активности ЮА, так и на фоне лечения.

Необходимо подчеркнуть, что терапевтические возможности при системном ЮИА ограничены, а традиционные методы лечения с применением БПВП и ингибиторов ФНО для многих пациентов с системным вариантом заболевания оказываются неэффективными. Целесообразность использования в лечении этой категории пациентов ингибиторов ФНО дискутируется в литературе и вызывает обоснованные сомнения. Несмотря на отдельные сообщения об успешном опыте применения ингибиторов ФНО при системном ЮИА, у многих пациентов лечение не достигает искомого результата. Кроме того, нередко наблюдается феномен «ускользания эффекта» не столько за счет образования нейтрализующих антител, сколько за счет активации других

провоспалительных цитокинов после подавления активности ФНО [27-33], а также может развиваться одно из самых грозных осложнений системного ЮИА – синдром активации макрофагов [31].

Неопровержимые доказательства ведущей роли ИЛ-6 в генезе наиболее значимых и прогностически неблагоприятных проявлений ЮА, особенно системного варианта, создали теоретические предпосылки к разработке новых подходов антицитокиновой терапии, мишенью которой явился ИЛ-6.

В таблице суммированы данные о международном опыте применения тоцилизумаба при ЮА.

Впервые результаты успешного применения моноклональных антител к ИЛ-6 (тоцилизумаб) у 11 детей с высокоактивным системным ЮИА были опубликованы японскими учеными в 2005 году [34]. В процессе открытого клинического исследования, начавшегося с внутривенного введения тоцилизумаба в дозе 2 мг/кг 3-кратно с интервалом в 2 недели, по мере необходимости осуществлялось 2-этапное увеличение дозы до 4 мг/кг (3 инфузии) и 8 мг/кг, причем в качестве показателя, свидетельствующего о необходимости эскалации дозы, выступал повышенный уровень СРБ.

Представленная авторами характеристика пациентов наглядно демонстрирует, что у всех детей заболевание характеризовалось высокой активностью, несмотря на терапию глюкокортикоидами (медиана доз 12 мг/сут), различными БПВП. Кроме того, у 45,5% детей наблюдался остеонекроз головок бедренных костей и компрессионные переломы тел позвонков.

Результаты применения тоцилизумаба свидетельствовали об очень быстром и выраженном клиническом эффекте как в отношении системных признаков болезни, так и суставного синдрома. У всех 11 детей было достигнуто купирование лихорадки и уменьшились симптомы артрита как после первого введения тоцилизумаба, так и к концу исследования. Позитивный ответ на



терапию у детей, получавших тоцилизумаб, был очень быстрым и отмечался в промежутки времени от 3-4 дней до 4 недель. У значительной доли пациентов исходно повышенные уровни СРБ, СОЭ, гемоглобина и количество тромбоцитов вернулись в диапазон нормальных значений в течение 1 недели после первого введения тоцилизумаба в дозе 2 мг/кг. Однако, у 8 из 11 пациентов вновь было отмечено повышение уровня СРБ в сыворотке крови >1.5 мг%, что и послужило основным показанием к дополнительному введению тоцилизумаба в возрастающей дозировке. Авторы подчеркивают, что до достижения кумулятивной дозы тоцилизумаба уровень СРБ может колебаться, причем повышение СРБ предшествует появлению клиниче-

ских признаков обострения системного ЮИА.

Анализ эффективности терапии проводился с использованием общепринятых для оценки результатов клинических исследований при ЮА критериями ACR pedi [35]. Эти критерии специально разработаны для анализа эффективности терапии при ЮА и имеют несколько принципиальных отличий от критериев ACR, используемых в клинических исследованиях при РА у взрослых, поскольку учитывают клинические особенности и гетерогенность ЮА.

Отличия касаются:

- перечня оцениваемых показателей (6 вместо 8);
- перечня подлежащих оценке суставов (учитывается каж-

дый из 75 суставов за исключением учитываемого за один сустав проксимального межфалангового и дистального межфалангового сустава каждого из 2-5 пальцев на стопах);

■ за минимальную эффективность терапии принимается 30% улучшение (вместо 20% при РА взрослых) подлежащих оценке показателей.

В соответствии с критериями ACR pedi через две недели после третьей фиксированной дозы тоцилизумаба у 90.9% всех пациентов было отмечено и 30% и 50% улучшение, а у 63.6% - 70% улучшение параметров ответа (рис. 1).

Из 11 детей, которым было осуществлено введение тоцилизумаба в дозе 2 мг/кг, у 7 (63.6%) был до-

Таблица 1. Международный опыт клинических исследований эффективности и безопасности тоцилизумаба при ЮИА

Авторы, год	Число больных	Клинический вариант ЮИА	Характер клинического исследования, дозы	Результат
Yokota, 2005 [34,36]	11	Системный	Открытое, II фаза Последовательное применение 3-х доз тоцилизумаба по 3 инфузии с интервалом 2 нед: 2 мг/кг (n=11) 4 мг/кг (n=8) 8 мг/кг (n=3)	Критерии улучшения у 10 из 11 пациентов (рис.1)
Yokota, 2006 [38] [39] [40]	56	Системный	РКИ III фаза, 8 мг/кг каждые 2 нед. часть - открытое(n=56) часть - плацебо-контролируемое (n=43) часть - расширенное открытое (n=50)	ACR pedi30/50/70 в 1 части : 91/86/38%; В 3 части: 98/94/ 90%; во 2 части: поддержание ответа ACR pedi30- 80% vs17% (плацебо)
Yokota, 2009 [41,42]	67	Системный	Продолжительное до 3-х лет открытое исследование (пациенты-участники II-й (n=11) и III-й (n=56) фаз клин.исследований)	ACR pedi30/50/70/90 =96/96/88/73% (через 168 нед)
Woo, 2005 [37]	18	Системный	Открытое, II фаза 2,4,8 мг/кг однократно с интервалом 2 нед	Улучшение у 11 из 18 больных
Imagawa, 2007 [43]	19	Полиартикулярный (по течению) с поли- или олигоартикулярным началом	Открытое III фаза 8 мг/кг каждые 4 нед. 48 недель	ACR pedi30/50/70= 100/100/90,9% (через 48 нед)
Quartier, 2009 [44]	7	Системный	Ретроспективный анализ Доза 8 мг/кг каждые 2 нед., эскалация дозы у 1 пациента до 13 мг/кг	4 из 5 - 90% улучшение (2 - выбыли из-за анафилактической реакции)

КЛУБ РЕВМАТОЛОГОВ: АРТРИТЫ – НОВОЕ В ЛЕЧЕНИИ

стигнут как 30%, так и 50% ответ по критериям ACR pedi, а 1 ребенок (9.1%) имел 70% ответ. У 7 детей из 8 (87.5%), получивших дозу 4 мг/кг, было достигнуто 30% и 50% улучшение оцениваемых параметров, а у 4 из этих 8 детей (50.0%) достигнут 70% ответ. У всех трех пациентов, которым потребовалось введение дозы 8 мг/кг, было зафиксировано 30%, 50% и 70% улучшение спустя 2 недели после последнего введения.

Следующим закономерным этапом исследования тоцилизумаба при ЮА было РКИ, выполненное тем же коллективом авторов в рамках III фазы [36-40, 41, 42]. Схема и результаты исследования представлены в таблице 1 и на рисунках 2, 3 и 4.

В результате 6-недельного открытого периода исследования, когда все 56 пациентов получили 3 инфузии тоцилизумаба в дозе 8 мг/кг с 2-недельным интервалом, были достигнуты показатели, отвечающие критериям ACR 30%, 50% и 70% у 51 (91.1%), 48 (85.7%) и 38 (67.9%) пациентов соответственно.

Из 43 пациентов, перешедших в двойную слепую фазу исследования и включенных в анализ эффективности терапии, только 4/23 пациентов в группе плацебо (17%) поддерживали достигнутый в открытой фазе ответ на уровне AC Redi 30 и СРБ <1.5 мг% по сравнению с 16/20 пациентов (80%) в группе тоцилизумаба ($p < 0.001$). Пациенты с признаками обострения заболевания (утрата эффекта на уровне AC Redi 30) были исключены из исследования, но впоследствии вошли в открытую расширенную фазу исследования. Медиана времени выбывания из исследования в группе плацебо составила 4.9 недель по сравнению с группой, получавшей тоцилизумаб, где этот показатель был более 12 недель (рис. 4).

К 48 неделе открытой расширенной фазы исследования показатели AC Redi 50 и 70 были 100%, 95% и 90%, соответственно.

Полученные авторами оптимистичные результаты позволили продолжить применение тоцилизумаба до 3 лет, включив в длительное

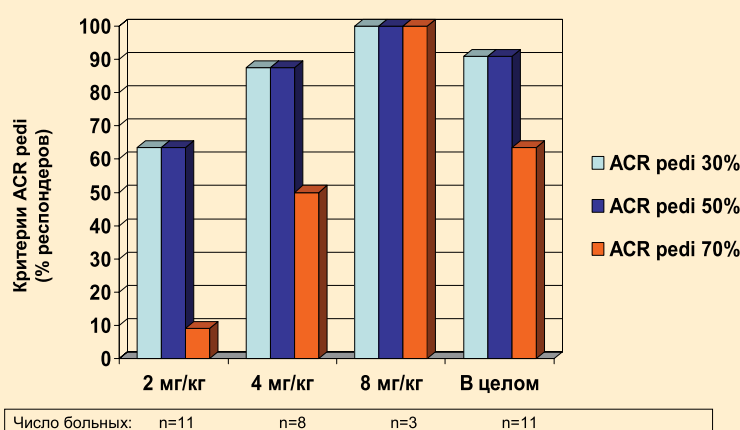


Рисунок 1. Эффективность тоцилизумаба у больных системным ЮИА в соответствии с критериями ACR pedi 30/50/70% в открытом исследовании (Yokota с соавт., 2005) [34]

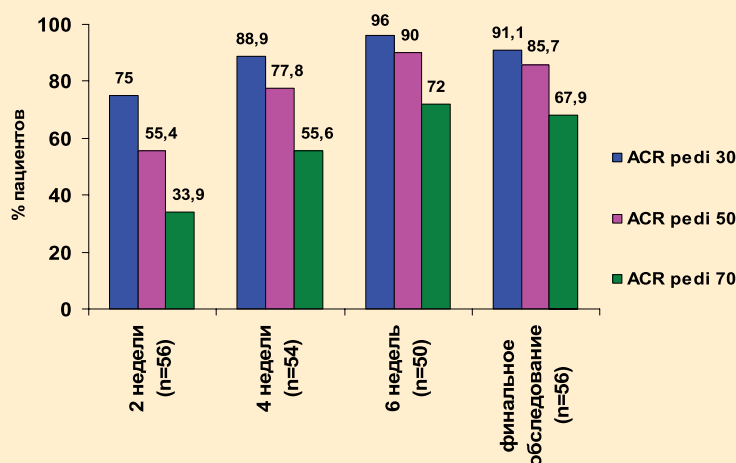


Рисунок 2. Эффективность тоцилизумаба у больных системным ЮИА в соответствии с критериями ACR pedi 30/50/70% в 1-й части (открытое исследование) РКИ III фазы (Yokota с соавт., 2008) [34, 36]

расширенное исследование всех 67 больных, участвовавших в клинических исследованиях II и III фазы (11 и 56 пациентов) [41, 42]. К настоящему времени (2009 г.) всего 53 из 67 (79%) завершили третий год длительной терапии тоцилизумабом. Показатели AC Redi 30, 50, 70 и 90 были достигнуты у 96%, 96%, 88%, и 73% пациентов на 168 неделе ($n = 51$), соответственно. Девять пациентов прекратили терапию тоцилизумабом: 4 – из-за побочных эффектов, 4 – в связи с образованием антител к тоцилизумабу и один пациент из-за отсутствия эффективности терапии. Медиана длительности терапии тоцилизумабом составила 185 недель (максимально 324 недели, т.е. более 6 лет (!) [41].

Стойкое сохранение достигну-

тых высоких показателей эффективности (включая основные лабораторные показатели) позволило снизить дозу пероральных глюкокортикоидов у 77% больных до 50% суточной дозы. На фоне применения тоцилизумаба было отмечено ускорение темпов физического развития, в т.ч. авторами описано увеличение параметров линейного роста у одного ребенка на 18 см за 18 мес. [36].

Кроме опыта применения тоцилизумаба при системном варианте ЮИА в настоящее время уже опубликованы весьма обнадеживающие результаты лечения тоцилизумабом больных полиартикулярным вариантом (табл. 1), при котором, несмотря на увеличенный до 4 недель интервал между инфузиями, 30% ответ в

Инструкция по медицинскому применению лекарственного средства

Актемра

Торговое название

Актемра

Международное

непатентованное название

Тоцилизумаб

Лекарственная форма

Концентрат для приготовления инфузионного раствора 80 мг/4 мл, 200 мг/10 мл, 400 мг/20 мл

Состав

1 мл раствора содержит
активное вещество – тоцилизумаб 20 мг,
вспомогательные вещества: сахара, полисорбат 80, динатрия фосфата додекагидрат, натрия дигидрофосфата дигидрат, вода для инъекций.

Описание

Прозрачная или слегка опалесцирующая жидкость от бесцветного до бледно-желтого цвета.

Фармакотерапевтическая группа

Иммунодепрессанты. Ингибиторы интерлейкина.

Код АТС L04AC07

Фармакодинамика

Активное вещество Актемры – тоцилизумаб – представляет собой гуманизированное рекомбинантное моноклональное антитело к рецептору интерлейкина-6 (IL-6), принадлежащее к подклассу иммуноглобулинов IgG1. Тоцилизумаб связывается специфически с растворимыми и мембранными рецепторами IL-6 (sIL-6R и mIL-6R) и подавляет сигналы, опосредуемые этими рецепторами. Интерлейкин-6 представляет собой многофункциональный цитокин, вырабатываемый различными типами клеток, вовлеченных в локальные паракринные функции, а также в регуляцию системных физиологических и патологических процессов, таких как индукцию секреции иммуноглобулинов, активацию Т-клеток, выработку ферментов острого воспаления печени и стимуляцию гемопоэза. IL-6 также вовлечен в патогенез воспалительных заболеваний, остеопороза и развития злокачественных опухолей.

При внутривенном введении Актемры в сыворотке крови снижается уровень маркеров острого воспалительного процесса, таких как С-реактивный белок и амилоид-А, а также скорость оседания эритроцитов. Повышается уровень гемоглобина, так как Актемра уменьшает действие IL-6 на выработку гепцидина, что приводит к повышению доступности железа. Наибольший эффект отмечается у больных ревматоидным артритом с сопутствующей анемией. Наряду с торможением факторов острой фазы воспаления, лечению Актемрой сопутствует снижение числа тромбоцитов в пределах нормальных значений.

Применение Актемры в монотерапии или в комбинации с метотрексатом и/или с другими биологическими препаратами у больных с ревматоидным артритом умеренной и тяжелой степени приводит к стойкому объективному клиническому улучшению и повышению качества жизни больных.

Показания к применению

- ревматоидный артрит средней или высокой степени активности в монотерапии или в со-

ставе комплексной терапии (метотрексат, базисные противовоспалительные препараты) в том числе для предотвращения прогрессирования рентгенологически доказанной деструкции суставов

- системный ювенильный идиопатический артрит в монотерапии или в комбинации с метотрексатом у детей старше 2 лет

Способ применения и дозы

Рекомендуемая доза для взрослых – 8 мг/кг массы тела один раз в 4 недели в виде внутривенной инфузии в течение 1 часа. Актемра применяется в виде монотерапии или в комбинации с метотрексатом и/или другими препаратами базовой терапии.

Рекомендуемые дозы у детей:

Масса тела менее 30 кг	12 мг/кг каждые 2 недели
Масса тела 30 кг и более	8 мг/кг каждые 2 недели

Правила приготовления раствора

В асептических условиях отберите требуемое количество раствора (0,4 мл/кг массы тела) и разбавьте до требуемой концентрации в 100 мл инфузионном пакете, содержащем 0,9% стерильный, апиогенный раствор натрия хлорида, предварительно удалив из этого пакета раствор в объеме Актемры, требуемом для введения данному пациенту. Для перемешивания раствора бережно переверните пакет во избежание пенообразования. Флакон с Актемрой перед введением следует осмотреть на предмет выявления видимых частиц или изменения цвета. Вводить можно только прозрачный, или слегка опалесцирующий, бесцветный или светло-желтого цвета раствор, не содержащий видимых частиц.

Готовый инфузионный раствор в 0,9% растворе натрия хлорида химически и физически стабилен при температуре не выше 30°C в течение 24 часов.

С микробиологической точки зрения, готовый для инфузий раствор должен быть использован немедленно. Если раствор не использован немедленно, раствор не должен храниться более 24 часов при температуре от 2°C до 8°C, если только разведение не произведено в контролируемых и валидированных асептических условиях.

Дозирование Актемры в соответствии с отклонениями лабораторных показателей (в том числе у детей)

Повышение уровня ферментов печени (АЛТ/АСТ)

Значения лабораторных показателей	Действия
> 1 до 3 раз выше верхнего предела нормы (до 3N)	Коррекция доз препаратов базовой терапии. При стойком повышении показателей АЛТ/АСТ снизить дозу тоцилизумаба до 4 мг/кг массы тела или приостановить введение тоцилизумаба до нормализации уровней АЛТ/АСТ. Возобновить лечение тоцилизумабом в дозе 4 мг/кг или 8 мг/кг массы тела, в соответствии с клиническим ответом.
> 3 до 5 раз выше верхнего предела нормы (3 – 5N) (подтвержденного при повторном тестировании)	Приостановить введение тоцилизумаба, пока показатели не будут менее 3N и следовать рекомендациям для этих значений. При стойком превышении более 3N прекратить лечение тоцилизумабом.
> 5 раз выше верхнего предела нормы (> 5N)	Прекратить введение тоцилизумаба.

Низкое абсолютное число нейтрофилов (ANC)

Значение лабораторных показателей (клеток $\times 10^9/\text{л}$)	Действия
ANC > 1	Поддерживать дозу.
ANC 0,5 до 1	Приостановить введение тоцилизумаба. Когда ANC превысит $1 \times 10^9/\text{л}$, возобновить введение тоцилизумаба в дозе 4 мг/кг и повышать до 8 мг/кг массы тела в соответствии с клиническим ответом.
ANC < 0,5	Прекратить лечение тоцилизумабом.

Низкое содержание тромбоцитов

Значение лабораторных показателей (клеток $\times 10^9/\text{л}$)	Действия
50 – 100	Приостановить введение тоцилизумаба. При достижении содержания тромбоцитов $> 100 \times 10^9/\text{л}$, возобновить введение тоцилизумаба в дозе 4 мг/кг и повышать дозу до 8 мг/кг массы тела, в соответствии с клиническим ответом.
< 50	Прекратить лечение тоцилизумабом.

Противопоказания

- гиперчувствительность к тоцилизумабу или другим компонентам препарата
- острые инфекционные заболевания и хронические инфекции в стадии обострения
- нейтропения (абсолютное число нейтрофилов менее $0,5 \times 10^9/\text{л}$)
- тромбоцитопения (число тромбоцитов менее $50 \times 10^9/\text{л}$)
- увеличение показателей АЛТ/АСТ более, чем в 5 раз по сравнению с нормой (более 5N)
- беременность и период лактации
- детский возраст до 2 лет

Форма выпуска и упаковка

Концентрированный раствор для инфузий 20 мг/мл, в апиогенных флаконах для однократного применения 4 мл, 10 мл, 20 мл. По 1 флакону в картонной пачке вместе с инструкцией по медицинскому применению.

Условия отпуска из аптек

По рецепту

Производитель

Чугай Фарма Мануфактуринг Ко. Лтд.,
Уцуномия-Сити, Япония.

Адрес производителя: Chugai Pharmaceutical Co. Ltd.,
1-1 Nihonbashi-Muromachi 2-chome,
Chuo-ku, Tokyo 103-8324, Japan

Владелец регистрационного удостоверения
Ф. Хоффманн-Ля Рош Лтд., Швейцария
Упаковщик

Ф. Хоффманн-Ля Рош Лтд., Швейцария

Адрес организации, принимающей на территории Республики Казахстан претензии от потребителей по качеству товара:

Представительство компании
«Хоффманн-Ля Рош Лтд» в Казахстане
050008, г. Алматы, пр. Абая 52
Тел.: +7(727) 334 19 19,
Факс: +7 (727) 334 19 20
e-mail: aliya.arynova@roche.com

КЛУБ РЕВМАТОЛОГОВ: АРТРИТЫ – НОВОЕ В ЛЕЧЕНИИ

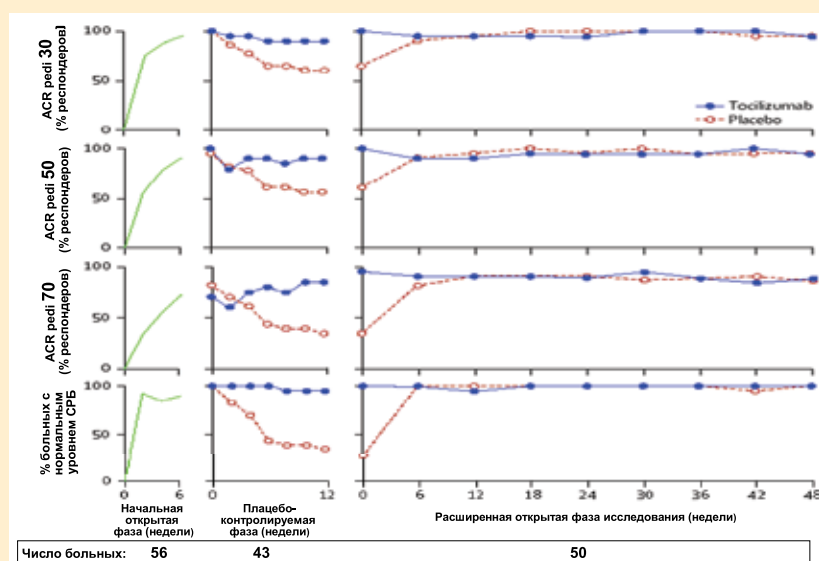


Рисунок 3. Эффективность тоцилизумаба у больных системным ЮИА в соответствии с критериями ACR pedi 30/50/70% по данным РКИ III фазы (Yokota с соавт., 2008) [40]

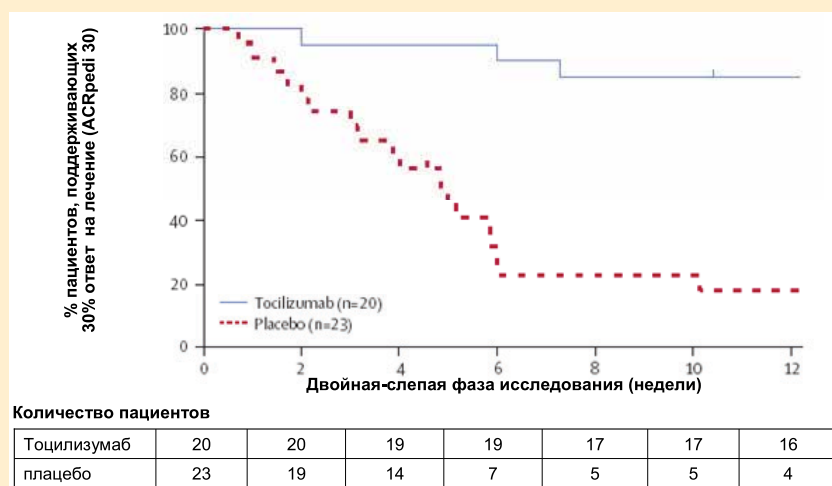


Рисунок 4. Результаты плацебо-контролируемой фазы исследования тоцилизумаба при системном ЮИА (количество больных и сроки их выбывания из исследования в связи с обострением болезни в обеих группах) [40]

соответствии с критериями AC Redi был достигнут у 94,7/94,1/94,1/100% пациентов через 12/24/36/48 недель соответственно [43].

Достаточно убедительным свидетельством новых возможностей болезнь-модифицирующего эффекта тоцилизумаба при ЮА являются первые данные, демонстрирующие позитивный эффект на параметры рентгенологической прогрессии у больных ЮА. В двух представленных на последнем Европейском ревматологическом конгрессе (EULAR 2009) докладах наглядно продемонстрировано не только отсутствие рентгенологического прогрессирования

на фоне терапии тоцилизумабом, но даже и возможность ремоделирования костной ткани в тазобедренных суставах у больных системным [45] и полиартикулярным [46] ЮИА. Менее оптимистичные результаты, представленные в другом докладе [47], показали, что при системном ЮА прогрессирование рентгенологических изменений на фоне терапии тоцилизумабом не наблюдается в мелких суставах, но продолжается в крупных суставах, несущих нагрузку массы тела. Маркером прогрессирования костных изменений, по мнению авторов, может выступать уровень сывороточной метал-

лопротеиназы-3, значения которой, первоначально снизившись в начале лечения, нарастали в дальнейшем, что коррелировало с рентгенологическим прогрессированием и находилось в обратной зависимости от постоянно снижающейся дозы глюкокортикоидов.

Терапия тоцилизумабом, в том числе долгосрочная, у больных ЮА характеризуется позитивным профилем безопасности и невысокой частотой неблагоприятных реакций. Среди последних наиболее часто упоминается повышение трансаминаз (преимущественно не выше 2-уровневого – у 20-29% больных), как правило, развивающееся в первые месяцы лечения и не требующее специальной коррекции, а также анафилактические реакции, препятствующие продолжению терапии [36-47]. Умеренное повышение уровня холестерина в процессе терапии тоцилизумабом, определявшееся у единичных больных системным ЮА, также как кратковременная глюкозурия [34, 36, 38, 40], вероятнее всего могут быть отнесены к стероидосберегающему эффекту на фоне снижения активности в результате терапии тоцилизумабом у пациентов, получающих пероральные глюкокортикоиды. Следует подчеркнуть отсутствие упоминаний о случаях развития у детей, получавших тоцилизумаб, летальных исходов, злокачественных новообразований, туберкулеза, аутоиммунных заболеваний, синдрома активации макрофагов.

Беспрецедентно высокие показатели эффективности тоцилизумаба в сочетании с быстротой достижения эффекта у больных с наиболее тяжелыми рефрактерными клиническими вариантами ЮА, продемонстрированные в серии анализируемых в данном обзоре исследований, позволяют считать ингибицию ИЛ-6 перспективным обнадеживающим направлением фармакотерапии ЮА, обеспечивающим точную адресную модуляцию иммунного ответа.

Список литературы находится в редакции

Впервые опубликовано в журнале «Научно-практическая ревматология», выт. 3, 2009, стр. 43-52. Перепечатка согласована с редакцией журнала «Научно-практическая ревматология» и автором статьи Никишиной И.П.

Особенности клинической фармакологии сартанов



Косарев В.В., Бабанов С.А.

ГОУ ВПО «Самарский государственный медицинский университет», г. Самара

Неблагоприятная демографическая ситуация в Российской Федерации определяется не только низкими показателями рождаемости, но и высокой частотой преждевременной смертности трудоспособного населения, прежде всего от сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ). Уровень смертности от ССЗ в нашей стране превышает аналогичные показатели большинства стран Европы и Северной Америки и достигает 48% всех смертей у мужчин и 66,2% смертей у женщин (в среднем 56%). Среди ССЗ лидирующее место в группе причин смерти занимают ишемическая болезнь сердца (ИБС) – 49,3% и цереброваскулярные заболевания – 35,3% [1–3].

В настоящее время в медицине получила широкое распространение концепция «сердечно-сосудистого континуума», впервые высказанная V. Dzau и E. Braunwald в 1991 г. Сердечно-сосудистый континуум представляет собой непрерывную цепь взаимосвязанных изменений в сердечно-сосудистой системе – от воздействия факторов риска через постепенное возникновение и прогрессирование ССЗ до развития терминального поражения сердца и смертельного исхода [3–5]. Так, согласно результатам исследований, проведенных в ГНИЦ профилактической медицины, ССЗ и факторы риска, их обуславливающие, в изолированном виде встречаются только в 10–15% случаев. Среди пациентов, страдающих артериальной гипертонией (АГ), 15% имеют ее сочетание с нарушением липидного обмена или ожирением, тогда как сочетание трех и более факторов риска встречается у 64% пациентов [4].

Стоит вспомнить, что еще А.Л. Мясников в 1965 г. в монографии «Гипертоническая болезнь и атеросклероз» писал: «Гипертоническая болезнь, атеросклероз и связанная с ними коронарная недо-

статочность – вот суровая триада болезней, в наибольшей мере поражающая современное человечество».

Среди нейрогуморальных факторов, определяющих развитие и прогрессирование ССЗ и формирование сердечно-сосудистого континуума, одна из центральных ролей принадлежит активации ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС), которая прослеживается практически на всех этапах сердечно-сосудистого континуума [6–8].

Слово «ренин» прозвучало впервые в Москве в августе 1897 г. в Большом театре на XII Международном конгрессе врачей в докладе «Niere und Kreislauf» («Почка и кровообращение») из уст профессора Стокгольмского Каролинского университета Роберта Тигерштедта. Р. Тигерштедт совместно со студентом (Per Gustav Bergman) установил, что внутривенное введение кролику водного экстракта коркового слоя почки сильно повышает давление крови. Авторы заключили, что почка вырабатывает суживающий сосуды белок, и назвали его «ренин». Это оказалось первой ступенью исследований РААС, хотя сам ренин

был выделен и идентифицирован гораздо позже.

В 1934 г. Harry Goldblatt с сотрудниками наблюдал повышение артериального давления (АД) у собак после пережатия почечной артерии, этот эффект связали с активацией выработки ренина. В 1935 г., практически одновременно, поисками ренина занялись 2 исследовательские группы: Page, Helmer и Kohlstaedt в Индианаполисе (США) и Braun-Menendez, Fasciola и Leloir в Буэнос-Айресе (Аргентина). К 1939 г. и те и другие показали, что сам по себе выделяемый почками ренин вазопресорной активностью не обладает, а является субстратом для выработки истинно гипертензивной субстанции. Выделяемое почками вещество оказалось ферментом, запускающим каскад реакций, приводящих к появлению вазоактивного октапептида (цепочки из 8 аминокислот). Это вещество ученые из США обозначили как angiotonin, аргентинские исследователи называли его hypertensin. В 1958 г. октапептид получил знакомое нам гибридное название «ангиотензин II», была сформулирована концепция о функционировании РААС.

Согласно современным представлениям, РААС представляет собой уникальную регуляторную систему, в которой активный эффектор ангиотензин II вырабатывается в межклеточном пространстве путем последовательного протеолитического расщепления его предшественников. Роль РААС в развитии заболеваний сердечно-сосудистой системы и почек отражена в табл. 1.

Предшественником ангиотензина II является ангиотензиноген – биологически инертный глобулин, синтезируемый в основном в печени [9]. Концентрация ангиотензина в крови практически стабильна. Ренин, представляющий собой кислую протеазу, выделяется в кровь юкстагломерулярным аппаратом почек в виде прогормона – проренина, на долю которого приходится до 70-90% всего иммунореактивного ренина в плазме крови. Недавно описаны рецепторы проренина, их роль уточняется. Ренин может также выделяться некоторыми другими тканями (мозгом, сердцем, сосудами). Он воздействует на ангиотензин и отщепляет от него несколько концевых фрагментов, что приводит к образованию ангиотензина I или ангиотензинов [1-10]. Именно этот процесс является скоростью-лимитирующим во всем каскаде образования активных метаболитов РААС. Ангиотензин I обладает биологической активностью и может действовать как вазоконстриктор. Ангиотензинпревращающий фермент представляет собой экзопептидазу, локализованную на мембранах различных клеток (эндотелиальных, эпителиоцитов проксимальных почечных канальцев, нейроэпителиоцитов) и в некотором количестве – в плазме крови. Ангиотензинпревращающий фермент отщепляет от ангиотензина I концевой дипептид, конвертируя ангиотензин I в ангиотензин II или ангиотензин [1-8] – главный эффектор РААС. Кроме того, ангиотензинпревращающий фермент метаболизирует брадикинин и калликреин до неактивных метаболитов [10]. Под воздействием эндопептидаз, найденных в мозге и почках, из ангиотензина II

образуются ангиотензин III и ангиотензин IV. Последний, вероятно, действует в мозге совместно с ангиотензином II и способствует повышению АД [11].

Общепризнано, что большинство физиологических эффектов ангиотензина II опосредуются через стимуляцию рецепторов AT1, в частности, такие эффекты, как вазоконстрикция и повышение АД; реабсорбция натрия в почечных канальцах и кишечнике; стимуля-

ция синтеза альдостерона; ремоделирование сосудистой стенки и миокарда (пролиферация и миграция клеток гладкой мускулатуры, гиперплазия интимы, гипертрофия и фиброз миокарда); активация симпатико-адреналовой системы (центральная на пресинаптическом уровне и периферическая в надпочечниках); повышение чувствительности барорецепторов; высвобождение аргинина и вазопрессина; задержка воды в организме;

Таблица 1. Роль РААС в развитии заболеваний сердечно-сосудистой системы и почек

Факторы риска	Развитие и поддержание
	- артериальной гипертензии; - новых случаев систолической дисфункции; - альбуминурии.
Эндотелиальная дисфункция	- синтез эндотелина; - вазомоторная дисфункция; - экспрессия молекул адгезии в эндотелиальных клетках; - экспрессия рецепторов окисленных ЛПНП.
Сосудистое ремоделирование и атеросклероз	- окисление ЛПНП; - захват окисленных ЛПНП; - активность НАДН/НАДФН-оксидазы; - воспаление; - выработка тромбоксана в эндотелиоцитах; - толщина комплекса интима-медиа.
Агрегация тромбоцитов и тромбообразование	- повышение агрегации тромбоцитов; - изменение формы тромбоцитов; - синтез PAI-1; - коагуляция через тканевые факторы и фактор VII.
Ремоделирование сердца	- масса миокарда левого желудочка; - фиброз миокарда; - синтез коллагена; - коронарная вазоконстрикция.
Аритмогенез	- дисперсия QT.
Поражение почек	- вазоконстрикция; - реабсорбция натрия; - экскреция калия; - протеинурия; - окислительный стресс; - воспаление; - диаметр гломерулярной мембраны.
Трофические эффекты	- гипертрофия кардиомиоцитов; - миграция, пролиферация и гипертрофия гладких миоцитов сосудистой стенки; - стимуляция протоонкогенов; - продукция факторов роста; - синтез протеинов экстрацеллюлярного матрикса; - продукция металлопротеиназ.

усиление гликогенолиза и глюконеогенеза; высвобождение ренина; вазоконстрикция приносящих, и в еще большей степени выносящих, артериол почечных клубочков, сокращение мезангиальных клеток и снижение почечного кровотока.

Эффекты ангиотензина II в организме можно нивелировать двумя путями: изменить его синтез (например, применением ингибиторов АПФ) или заблокировать его эффекты, которые осуществляются за счет связывания ангиотензина II с широко распространенными в организме специфическими мембранными рецепторами: тип 1 (AT_1 -рецепторы) и тип 2 (AT_2 -рецепторы), каждый из которых регулирует в клетках разнонаправленные процессы. В настоящее время для эффективного противодействия негативным влияниям РААС используются три группы препаратов: ингибиторы АПФ, блокаторы рецепторов к ангиотензину II и альдостероновые антагонисты. При этом многими кардиологами и клиническими фармакологами, исходя из особенностей клинико-фармакологической характеристики и оптимального профиля безопасности, отдается несомненное предпочтение сартанам (табл. 2) [1-5].

Первым блокатором рецепторов ангиотензина II был синтезированный в 1969 г. саралазин – пептидное соединение, близкое по структуре к ангиотензину II [D. Pals и соавт.]. Саралазин блокировал прессорное действие ангиотензина II и снижал тонус периферических сосудов, уменьшал содержание альдостерона

в плазме, снижал АД. Однако к середине 1970-х гг. опыт применения саралазина показал, что он обладает свойствами частичного агониста и в ряде случаев дает плохо прогнозируемый эффект (в виде чрезмерной гипотензии или гипертензии). При этом хороший гипотензивный эффект проявлялся при состояниях, сопряженных с высоким уровнем ренина, тогда как на фоне низкого уровня ангиотензина II или при быстрой инъекции АД повышалось. В связи с наличием агонистических свойств, а также ввиду сложности синтеза и необходимости парентерального введения широкого практического применения саралазин не получил.

В начале 1990-х гг. был синтезирован первый непептидный селективный антагонист рецепторов ангиотензина II, эффективный при приеме внутрь – лозартан, получивший практическое применение в качестве антигипертензивного средства. В дальнейшем были созданы другие непептидные антагонисты рецепторов ангиотензина II – валсартан (Нортиван), ирбесартан, кандесартан, телмисартан и эпросартан. В настоящее время группа антагонистов рецепторов ангиотензина II представлена несколькими подгруппами, различающимися по химической структуре (табл. 3). При этом лозартан и кандесартан являются пролекарствами и действуют через свои активные метаболиты, образующиеся после превращения в печени, остальные препараты являются непосредственно активными формами.

Клиническая фармакокинетика и фармакодинамика

Нортиван конкурентно блокирует рецепторы ангиотензина II (подтип AT_1), расположенные в сосудах, сердце, почках, мозге, легких и коре надпочечников; подавляет все опосредованные через AT_1 -рецепторы эффекты ангиотензина II, в том числе вазоконстрикцию и секрецию альдостерона. Уменьшает гипертрофию миокарда у больных АГ. Не влияет на содержание общего холестерина, триглицеридов, глюкозы и мочевой кислоты. Антигипертензивный эффект развивается в течение 2 ч после приема однократной дозы, достигает максимума через 4-6 ч и продолжается до 24 ч. При регулярном применении стойкое снижение АД наступает через 2-4 нед. Быстро всасывается из ЖКТ. Биодоступность составляет 10-35% (в среднем – 25%). C_{max} достигается через 2-4 ч. Прием пищи уменьшает AUC на 40% и C_{max} на 50% без изменения эффективности. Связывание с белками плазмы (в основном с альбумином) – 94-97%. Объем распределения – 17 л. Небольшая часть (20%) биотрансформируется с образованием неактивного метаболита (валерил 4-гидроксивалсартан), а основная – экскретируется в неизменном виде преимущественно с фекалиями (70%) и мочой (30%). $T_{1/2}$ – около 9 ч. AUC и C_{max} увеличиваются у пациентов пожилого возраста (старше 65 лет) на 70 и 35% соответственно.

Таблица 2. Сравнение эффектов ингибиторов АПФ и антагонистов рецепторов ангиотензина II

Антагонисты рецепторов ангиотензина II	Ингибиторы АПФ
Полное блокирование негативного действия ангиотензина II (на AT_1)	Неполная блокада синтеза ангиотензина II
Стимуляция защитных эффектов ангиотензина II (через AT_2)	Одновременное снижение защитных эффектов ангиотензина II (через AT_2)
Отсутствие влияния на брадикинин	Нарушение деградации брадикинина (рост синтеза простоциклина и NO)
Органопротекция	Органопротекторное действие
Малое число побочных эффектов благодаря одному механизму действия	Побочные эффекты (кашель, ангионевротический отек, эмбриотоксическое действие)

Таблица 3. Классификация антагонистов рецепторов ангиотензина II

Препараты	Химическая группа	Фармакологическая активность	Характер связи с рецептором	Аффинность к AT ₁ -рецепторам
Лозартан	Бифенилтетразол	Пролекарство (E3174)	Неконкурентный	19 (3,7)
Валсартан (Нортиван)	Негетероциклическое производное	+	Неконкурентный	2,4
Ирбесартан	Бифенилтетразол	+	Неконкурентный	1,2-4,1
Кандесартан	Бифенилтетразол	Пролекарство (CV11974)	Неконкурентный	0,7-7,4
Телмисартан	Нибифенилтетразол	+	Неконкурентный	1,2
Эпросартан	Нибифенилтетразол-нететразол	+	Конкурентный	1,5

Клиническая эффективность

Данные многоцентровых клинических исследований, организованных с соблюдением всех методологических принципов доказательной медицины, а также отдельные небольшие исследования показали высокую эффективность валсартана при АГ, хронической сердечной недостаточности (ХСН), почечной патологии и некоторых других заболеваниях, ассоциированных с негативным воздействием РААС [12-14].

Антигипертензивная эффективность. Несомненно, что основным гемодинамическим эффектом Нортивана является вазодилатация и, следовательно, снижение АД. Снижение АД при применении Нортивана не сопровождается увеличением частоты сердечных сокращений (ЧСС). Нортиван проявляет гипотензивный эффект при приеме 1 раз/сут. и обеспечивает контроль АД на протяжении 24 ч.

Выраженный антигипертензивный эффект валсартана F.H. Messerly [15] объясняет по меньшей мере 7 механизмами: ингибированием прямого вазоконстрикторного действия ангиотензина II; снижением активности симпатической нервной системы; уменьшением канальцевой реабсорбции натрия; снижением выработки альдостерона; снижением активности РААС в мозгу; стимуляцией синтеза простагличина; антипролиферативным действием (обратное развитие ремоделированных сосудов).

Результаты ряда мета-анализов показывают высокую антигипертензивную активность валсартана, вполне сравнимую с активностью других антигипертензивных препаратов, при этом валсартан снижает АД равномерно в течение суток [16]. Отмена препарата не вызывает развития рикошетной АГ, гипотония первой дозы также отсутствует. Антигипертензивный эффект становится очевидным в течение 2 нед. приема препарата, максимум действия наступает в срок от 3 до 6 нед. лечения. Препарат хорошо переносится пациентами пожилого возраста [17]. В недавно опубликованном мета-анализе исследований по валсартану в сравнении с другими представителями класса антагонистов рецепторов ангиотензина II отмечено достоверное превосходство препарата в дозах 160 и 320 мг над лозартаном 100 мг по способности снижать систолическое АД (САД) и диастолическое АД (ДАД) при сопоставимом с действием остальных **сартанов** антигипертензивном эффекте [18].

Эффективность валсартана при изолированной систолической АГ изучалась в исследовании Val-Syst в сравнении с амлодипином. В исследовании Val-Syst (The Efficacy and Safety of Valsartan Versus Amlodipine in Elderly Patients With Isolated Systolic Hypertension) изучались гипотензивная эффективность и переносимость валсартана и амлодипина у больных с изолированной систолической АГ. Из 421 пациента

в возрасте от 60 до 80 лет 208 принимали валсартан и 213 – амлодипин. После 2 нед. приема плацебо больные рандомизировались для приема 80 мг валсартана или 5 мг амлодипина в сутки. Через 8 нед. при неэффективности доза препаратов удваивалась, еще через 8 нед. при необходимости добавлялся гидрохлоротиазид в дозе 12,5 мг/сут. После этого лечение продолжалось еще в течение 12 нед. По данным амбулаторного измерения в обеих группах регистрировалась одинаковая степень снижения АД. При этом в группе амлодипина регистрировалось больше нежелательных явлений, самым частым из которых было появление периферических отеков [19]. У 164 больных в данном исследовании для контроля эффективности терапии проводилось суточное мониторирование АД (у 79 – из группы валсартана и 85 – из группы амлодипина). Оба препарата достоверно и в равной степени снижали и дневное, и ночное АД. При терапии амлодипином отмечалось некоторое увеличение ЧСС, а при терапии валсартаном – снижение этого параметра. Среди 138 больных с хорошим ответом на гипотензивную терапию (респондеров) валсартан в большей степени, чем амлодипин, снижал АД в дневное время. Различия в эффективности препаратов в ночное время были менее значимы [20].

Более масштабные данные получены в ходе открытого много-

центрового рандомизированного испытания Val-MARC по оценке влияния снижения АД на концентрацию С-реактивного белка у 1668 больных с АГ II степени [21]. Применение валсартана в дозе 160-320 мг обеспечило снижение САД и ДАД на 18 и 9 мм рт.ст. соответственно. Причем антигипертензивный эффект валсартана проявился, начиная с очень низких дозировок (20-40 мг/сут.), и возрастал по мере увеличения дозы. При этом снижение АД на фоне приема валсартана в дозировке 80-320 мг происходит с сохранением нормального суточного ритма.

Антигипертензивная активность валсартана также доказана в нескольких исследованиях, проведенных в РФ. Так, В.И. Подзолковым, В.А. Булатовым, А.В. Вигдорчиком [22] представлены результаты проспективного многоцентрового наблюдательного исследования антигипертензивной эффективности, переносимости и приверженности лечению валсартаном в качестве моно- или комбинированной терапии у курящих в сравнении с некурящими пациентами с АГ. В исследовании приняли участие 114 врачей из 81 медицинского учреждения России. В исследование были включены 650 пациентов, средний возраст которых составил $53,9 \pm 0,4$ года. Оценка эффективности терапии проводилась по снижению САД и ДАД у курящих в сравнении с некурящими пациентами. Начальная доза валсартана составляла 80 мг 1 раз/сут. и могла быть увеличена по решению врача для достижения целевого уровня АД (максимальная суточная доза валсартана – 320 мг). Допускалось также назначение комбинации валсартана с гидрохлоротиазидом. Также мог быть добавлен амлодипин (5-10 мг) или любой другой антигипертензивный препарат. Было отмечено значимое снижение САД и ДАД в каждой группе между 1-м и 5-м визитами. Среднее снижение САД в группе курящих пациентов составило 37,5 мм рт.ст. ($p < 0,01$), в группе некурящих пациентов – 37,6 мм рт.ст. ($p < 0,01$). Среднее снижение ДАД в группе курящих

пациентов составило 18,5 мм рт.ст. ($p < 0,01$), в группе некурящих пациентов – 15,9 мм рт.ст. ($p < 0,01$). При этом не было выявлено значимых различий динамики САД и ДАД между группами. Тем самым были продемонстрированы одинаковая антигипертензивная эффективность и безопасность валсартана в виде монотерапии и в составе комбинированной терапии у курящих в сравнении с некурящими пациентами с АГ. Кардиопротективный эффект. Способность валсартана уменьшать выраженность гипертрофии левого желудочка (ЛЖ) при АГ доказана в ряде исследований [23, 24]. Так, в сравнительном исследовании с амлодипином было отмечено, что при одинаковом снижении АД масса миокарда ЛЖ в группе валсартана достоверно уменьшалась на 16%, а в группе амлодипина – лишь на 1,2%, причем недостоверно [25].

В исследованиях Val-PREST и VALVACE показано, что терапия валсартаном уменьшает риск развития рестенозов и повторных вмешательств у пациентов, перенесших транслюминальную баллонную ангиопластику коронарных артерий [26, 27].

В исследовании же VALIANT (Valsartan in Acute Myocardial Infarction Trial) изучено влияние валсартана на течение острого ИМ. Доказано, что монотерапия валсартаном в дозе 160 мг 2 раза/сут. оказалась такой же эффективной в лечении постинфарктных больных с дисфункцией ЛЖ и/или сердечной недостаточностью, как и монотерапия каптоприлом в дозе 50 мг 3 раза/сут., ценность применения которого в подобной ситуации была доказана ранее [28].

Валсартан также уменьшает риск развития новых случаев фибрилляции предсердий у пациентов с АГ и ХСН (исследование Val-HeFT) [29].

Валсартан стал первым **сартаном**, зарегистрированным для лечения больных с ХСН. Двойное слепое рандомизированное **клиническое** исследование Valsartan in Heart Failure Trial (Val-HeFT) было проведено на 5010 больных с ХСН II, III и IV функциональных клас-

сов (ФК) по классификации Нью-Йоркской кардиологической ассоциации (NYHA) в 300 центрах 16 стран. Больные получали рекомендуемую терапию, к которой [29, 30] был добавлен либо валсартан в стартовой дозе 40-80 мг с последующим увеличением до 160 мг 2 раза/сут., либо плацебо. Валсартан значительно, с высокой статистической значимостью снижал комбинированный показатель общей смертности и заболеваемости у больных с ХСН (-13,3%, $p = 0,009$). Еще более специфичным является снижение показателя госпитализации по причине ХСН (-27,5%, $p < 0,001$). Отмечено достоверное улучшение качества жизни больных ($p = 0,005$). Препарат замедлял прогрессирование заболевания, что подтверждается значимым улучшением ($p < 0,001$) ФК по классификации NYHA, рекомендованной к использованию Международным и Европейским обществами кардиологов для определения тяжести недостаточности кровообращения. Наиболее выраженные клинические эффекты отмечались в группе из 366 больных, не получавших по причине непереносимости иАПФ: смертность от всех причин была на 33,1% ниже по сравнению с группой плацебо.

Влияние на развитие цереброваскулярных событий. Длительно текущая АГ, ассоциированная с различными факторами риска, в свою очередь является фактором риска развития цереброваскулярных событий. Применение сартанов обладает доказанной эффективностью в профилактике цереброваскулярных событий. Так, при анализе когорты больных (лица пожилого возраста, страдающие АГ), включенных в исследование SCOPE, показано снижение частоты нефатальных инсультов при применении сартанов [31, 32]. Снижение риска цереброваскулярных эпизодов при применении сартанов доказано также в исследовании MOSES [33], в которое были включены 1,5 тыс. больных с АГ с эпизодом цереброваскулярного события. При среднем сроке наблюдения около 2,5 года и одинаковом контроле за уровнем АД риск раз-

вития кардиоваскулярных событий оказался достоверно меньше у больных, получавших лечение сартанами.

Нефропротективное действие. К преимуществам сартанов относятся также их доказанный нефропротективный эффект, важнейшим компонентом которого является антипротеинурическое действие, доказанное в исследовании ROADMAP (Randomized Olmesartan and Diabetes Microalbuminuria Prevention), целью которого была демонстрация способности сартанов увеличивать период, предшествующий появлению микроальбуминурии (МАУ) у больных СД 2-го типа. Первичной конечной точкой исследования была продолжительность периода, предшествующего появлению МАУ (показателем, по которой ее определяли, было соотношение альбумин/креатинин мочи); почечные и сердечно-сосудистые исходы анализировали в виде вторичных конечных точек. Благоприятный нефропротективный эффект сартанов (использовался ольмесартан) значимо не зависел от исходных уровней АД, степени компенсации СД 2-го типа, исходного состояния функции почек [34].

Нефропротективное действие сартанов доказано также в исследованиях MARVAL и SMART. Так, в исследовании MARVAL (the MicroAlbuminuria Reduction with VALsartan) у 332 больных СД 2-го типа с МАУ изучалось влияние валсартана в дозе 80 мг в сравнении с амлодипином в дозе 5 мг на величину экскреции белка с мочой в течение 24 нед. [35]. В результате при одинаковом снижении АД в обеих группах уровень экскреции альбумина в группе валсартана снизился на 44%, а в группе амлодипина – лишь на 8%. Численность больных, достигших уровня нормоальбуминурии на фоне приема валсартана (29,9%), была достоверно выше таковой на фоне приема амлодипина (14,5%). Антипротеинурическая эффективность валсартана при АГ и СД 2-го типа получила подтверждение и в японском открытом сравнительном исследовании SMART [36]. Было показано, что при одинаковой анти-

гипертензивной эффективности отношение альбумин/креатинин в моче в группе лечения валсартаном достоверно снизилось на 32%, а в группе лечения амлодипином – увеличилось на 18%. Доля пациентов, у которых отмечена ремиссия или регрессия МАУ, была достоверно больше в группе валсартана в сравнении с группой амлодипина.

Данные о влиянии различных дозировок валсартана на уровень протеинурии у пациентов с АГ и СД 2-го типа получены в исследовании DROP [37]. Пациентов рандомизировали в 3 группы, в которых валсартан назначался в одной из дозировок – 160, 320 или 640 мг/сут. Показано достоверное снижение уровня экскреции альбумина при применении препарата в дозе 160 мг на 36%, а в дозах 320 и 640 мг – на 44 и 48% соответственно. Доля пациентов, достигших нормальных значений уровня экскреции альбумина (<20 мкг/мин.), составила 12,4% в группе, получавшей 160 мг валсартана, 19,2% – дозу 320 мг и 24,3% – дозу 640 мг.

Метаболические эффекты. Доказанным является уменьшение заболеваемости СД у пациентов, получающих сартаны в качестве антигипертензивного средства или в комплексной терапии ХСН (исследование VALUE) [38]. В данное исследование были включены более 15 тыс. больных АГ в возрасте старше 50 лет с высоким сердечно-сосудистым риском, которым назначали лечение на основе либо валсартана, либо амлодипина. Обе схемы терапии были эффективны в снижении АД, хотя отмечалось несколько большее снижение в группе амлодипина с различием между группами 1,5/1,3 мм рт.ст. после 1 года лечения. При 5-летнем наблюдении частота развития основных сердечно-сосудистых событий (первичная конечная точка) составила 10,4% в группе амлодипина и 10,6% – в группе валсартана (различие недостоверно). Среди вторичных конечных точек в группе амлодипина было достоверно меньше случаев ИМ, отмечалась тенденция к уменьшению количества случаев фатальных и

нефатальных нарушений мозгового кровообращения, в то время как благодаря применению валсартана уменьшилось количество госпитализаций в связи с развитием сердечной недостаточности. Дополнительные преимущества, которые были получены в исследовании VALUE с помощью схем терапии валсартаном и амлодипином, стали основой для создания комбинации этих двух высокоэффективных и хорошо переносимых препаратов в виде многоцелевой терапии.

Установлено, что при приеме валсартана улучшается чувствительность периферических тканей к глюкозе у пациентов с АГ [39]. Также в настоящее время показано, что сартаны обладают отчетливым гипотензивным эффектом. Валсартан стоит на 2-м месте по влиянию на уровень мочевой кислоты (80-160 мг/сут.). Важно, что урикозурический эффект сохраняется и при их сочетанном применении с мочегонными средствами, благодаря чему предупреждается вызываемое диуретиками повышение уровня мочевой кислоты в крови [40, 41].

Еще одним свойством валсартана является благоприятное влияние на половую функцию у сексуально активных мужчин с АГ. По данным перекрестного исследования сексуальной функции у 94 мужчин в возрасте 40-49 лет с АГ с применением валсартана и карведилола в течение 4 мес., показано, что в группах, в которых применялись валсартан и карведилол, был достигнут одинаковый уровень контроля АД, но прием валсартана привел к увеличению показателя сексуальной активности на 33%, тогда как на фоне приема карведилола этот показатель снизился на 59% [42]. Благоприятный эффект валсартана на состояние сексуальной функции у лиц с АГ объяснялся улучшением эндотелиальной функции, блокированием ремоделирования микроциркуляторных сосудов в кавернозных телах, прямым вазодилатирующим эффектом.

Благоприятное влияние валсартана на сексуальную сферу жизни пациентов с АГ доказано также результатами российского исследо-

Таблица 4. Лекарственное взаимодействие сартанов

Лекарственное средство	Антагонисты рецепторов ангиотензина II	Эффект взаимодействия
Фармакодинамические взаимодействия		
Препараты, содержащие этиловый спирт	Лозартан, валсартан (Нортиван), эпросартан	Усиление гипотензивного эффекта
Антигипертензивные препараты, диуретики	Все	Усиление гипотензивного эффекта
НПВП, эстрогены, симпатомиметики	Все	Ослабление гипотензивного эффекта
Калийсберегающие диуретики, калийсодержащие препараты	Все	Гиперкалиемия
Фармакокинетические взаимодействия		
Препараты лития	Валсартан (Нортиван), ирбесартан, телмисартан	Увеличение максимальной концентрации, риск возникновения токсических эффектов
Варфарин	Валсартан (Нортиван), телмисартан	Уменьшение максимальной концентрации, увеличение протромбинового времени

вания с включением 650 пациентов (средний возраст – 53,9 года). Изучение влияния терапии валсартаном в дозах 80-320 мг/сут. на сексуальную функцию проводили у 312 пациентов (мужчин и женщин) с использованием специальной анкеты. Через 12 нед. лечения уменьшилась доля пациентов без сексуальной активности – с 22 до 16% ($p < 0,05$) и возросло число пациентов, удовлетворенных сексуальной жизнью, – с 11 до 25% ($p < 0,01$) [43].

Показаниями к приему Нортивана являются АГ, ХСН (II-IV ФК по классификации NYHA) в составе комплексной терапии, повышение выживаемости пациентов с острым ИМ, осложненным левожелудочковой недостаточностью и/или систолической дисфункцией ЛЖ, при наличии стабильных показателей гемодинамики.

Самое главное преимущество Нортивана, ведущего препарата из группы сартанов, – это, несомненно, его уникальная переносимость. Противопоказания для приема Нортивана единичны: гиперчувствительность, беременность (категория действия на плод по FDA–D), кормление грудью. Редки и побочные эффекты. Сартаны значительно

реже, чем другие классы антигипертензивных препаратов, вызывают гипотензию и коллаптоидные реакции. Нортиван не влияет на сердечный ритм, бронхиальную проходимость, эректильную функцию в отличие от β -адреноблокаторов. Для Нортивана не характерны возникающие при применении ингибиторов АПФ сухой кашель, ангионевротический отек, почечные осложнения. Редко могут возникать диарея, тошнота, абдоминальная боль, повышение активности печеночных трансаминаз, анемия и снижение гематокрита. Следует соблюдать осторожность при назначении данного препарата больным с дефицитом натрия и/или выраженным снижением объема циркулирующей крови, билатеральным стенозом почечных артерий или стенозом почечной артерии единственной почки (необходим контроль концентрации креатинина и азота мочевины в сыворотке), выраженным нарушением функции почек (клиренс креатинина менее 10 мл/мин.), тяжелым нарушением функции печени, билиарным циррозом, обструкцией желчевыводящих путей, при сопутствующем применении калийсберегающих диуретиков,

препаратов калия или калийсодержащих добавок.

Лекарственное взаимодействие. Нортиван усиливает (взаимно) гипотензивный эффект диуретиков. Калийсберегающие диуретики, а также препараты, содержащие калий, повышают риск развития гиперкалиемии. Фармакокинетические взаимодействия наблюдаются с препаратами лития, варфарином, дигоксином (табл. 4).

Заключение

Таким образом, назначение Нортивана (валсартан, компания «Гедеон Рихтер») является залогом успешного лечения целого ряда ССЗ, учитывая уникальный спектр эффектов и хорошую переносимость данного препарата, а также патогенетически обоснованную необходимость фармакологической коррекции нарушений в ренин-ангиотензиновой системе. Назначение Нортивана снижает вероятность сердечно-сосудистых событий, улучшает качество жизни больных, является оптимальным с позиции стоимости и эффективности.

Список литературы находится в редакции

Впервые опубликовано в Русском медицинском журнале, 28/2012

Обзор безопасности применения препаратов ацетилсалициловой кислоты в профилактике сердечно-сосудистых событий с точки зрения доказательной медицины



Пичхадзе Г.М.¹, Джунусбекова Г.А.², Кипшакбаев Р.³

¹ д.м.н., профессор КазНМУ, заведующий кафедрой фармакологии

² д.м.н., доцент, заместитель директора по кардиологии и последипломному образованию НИИ кардиологии и внутренних болезней МЗ РК

³ PhD, MBA, Специалист по доказательной медицине и оценке медицинских технологий, член ISPOR, г. Алматы

Ацетилсалициловая кислота (АСК), клиническая эффективность и безопасность которой подтверждена многочисленными контролируруемыми исследованиями у широкого спектра кардиологических больных, на сегодняшний день рассматривается как главный компонент профилактической терапии. Роль АСК и других антитромбоцитарных препаратов в лечении и профилактике атеротромботических осложнений у больных с сердечно-сосудистыми заболеваниями была предметом мета-анализа 287 клинических исследований. Другим важным источником информации по этому вопросу является Согласительный документ экспертов Европейского общества кардиологов (ЕОК) об использовании антитромбоцитарных средств, целью которого была оценка на основе доказательств, полученных в клинических исследованиях, у каких категорий больных выгоды от применения антитромбоцитарных препаратов превышают риск развития геморрагических осложнений. В настоящей статье анализируются степень достоверности повышения степени безопасности АСК за счет комбинации с магнием.

К настоящему времени разработано много лекарственных препаратов, обладающих способностью снижать агрегацию тромбоцитов. Они показали свою эффективность в широкомасштабных исследованиях у больных с сердечно-сосудистой патологией: ишемической болезнью сердца (ИБС), в т.ч. с острыми коронарными синдромами (включая нестабильную стенокардию и инфаркт миокарда) и стабильной стенокардией, инсультом, при чрескожных реваскуляризационных вмешательствах, а также при артериальной гипертензии (АГ).

При назначении препаратов, влияющих на функцию тромбо-

цитов, как, впрочем, и других лекарственных средств, врачи, как правило, опираются на данные, полученные в рандомизированных, специально спланированных исследованиях, в которых изучались эффективность и безопасность этих средств. Объективно оценить эти важнейшие параметры полезности лекарственного средства в рамках обычной врачебной деятельности, на основе так называемого личного опыта практически невозможно: крайне высок риск заблуждений, связанных с субъективной оценкой исходов наблюдения (Аверков О.В., 2009).

Однако, несмотря на большое число рандомизированных исследований и изучавшихся в них антитромбоцитарных препаратов, серьезная база доказательств целесообразности использования существует лишь у немногих представителей этого класса (Аверков О.В., 2009). Так в настоящее время активно рекламируется утверждение о том, что препараты ацетилсалициловой кислоты, содержащие антацид – гидроксид магния, который снижает агрессивное воздействие ацетилсалициловой кислоты на слизистую ЖКТ, снижают риск развития воспаления и эрозий при длительном

применении у кардиологических пациентов.

Цель

Определить влияние гидроксида магния в составе препарата на безопасность применения АСК в профилактике сердечно-сосудистых событий.

Источники информации

Базы данных EMBASE и MEDLINE – поиск информации по стандартной методике баз MedLine и Cochrane; мета-анализы и рандомизированные контролируемые испытания с использованием запросов по темам «ацетилсалициловая кислота»* и «безопасность»* и «магний»* или «гидроксид магния»*. Ограничения по языкам исследований были – английский, немецкий, русский.

Отбор исследований

Все завершённые, и проведённые на высоком методическом уровне мета-анализы, рандомизированные, контролируемые испытания применения АСК в комбинации с гидроксидом магния для лечения и профилактики сердечно-сосудистых событий у людей за последние 10 лет. Исследования, в которых рандомизация не проводилась, в обзор не включались. Исследования с неизвестными (даже после контакта с авторами) методами рандомизации были включены в данную редакцию обзора. Исследования, в которых при анализе результатов лечения не учитывалось, все ли больные получили предписанное лечение (т.е. не проводился анализ «intention-to-treat» или ИТТ-анализ), включались в том случае, когда имелась информация об исходах у всех рандомизированных больных, что позволяло авторам самим провести этот анализ. Дополнительная информация о некоторых проводимых исследованиях получена от представителей фармацевтических компаний.

Выбор данных (клинические исходы)

Общее количество желудочно-

кишечных осложнений во время лечения и последующего наблюдения при применении комбинации АСК с гидроксидом магния для лечения и профилактики сердечно-сосудистых событий в сравнении с иными кишечнорастворимыми формами АСК.



Основные результаты

Критериям отбора отвечали 136 исследований.

Учитывая повсеместное назначение АСК для продолжительного лечения при целом ряде заболеваний, особенно со стороны сердечно-сосудистой системы, вопросы о безопасности терапии данным препаратом весьма актуальны. Очевидно, что при применении АСК, как и всякого другого лекарственного средства, следует принимать во внимание вероятность возможных побочных эффектов и учитывать противопоказания к лечению (Перепеч Н.Б., 2007).

Самый частый из клинически значимых побочных эффектов АСК – раздражение слизистой оболочки желудочно-кишечного тракта, вплоть до образования эрозий и язв. Основные симптомы – изжога, тошнота, тяжесть и боль в эпигастрии, рвота, иногда желудочно-кишечные кровотечения различной тяжести. По сути, этими желудочно-кишечными осложнениями в основном и лимитируется терапия АСК.

В ряду нерандомизированных исследований с низким уровнем доказательности, опубликованных в

нецитируемых источниках было показано, что комбинация АСК и гидроксида магния значительно реже, чем другие формы АСК, вызывает нежелательные явления со стороны желудочно-кишечного тракта. Так, при сравнении различных форм АСК было показано, что обычная АСК

и АСК+магний оказывали более значимое ингибирующее действие на спонтанную и индуцированную агрегацию тромбоцитов, чем применение сравняемой формы АСК [Баркаган З.С., Котовщикова Е.Ф. Сравнительный анализ основных и побочных эффектов различных форм **ацетилсалициловой** кислоты // Клиническая фармакология и терапия 2004, том 13, №3: 1-4].

Также в другом нерандомизированном исследовании с низким уровнем доказательности А.Л. Верткина и соавт. [Верткин А.Л., Аристархова О.Ю., Адонина Е.В. и др. Безопасность и фармако-экономическая эффективность применения различных препаратов **ацетилсалициловой** кислоты у пациентов с ИБС // Русский мед.журнал, 2009; том 17, №8: 570–575] было показано снижение на 65% относительного риска возникновения эрозивных поражений слизистой желудка и 12-перстной кишки у пациентов, получавших в течение 12 недель комбинацию АСК и гидроксида магния (150 мг АСК) в сравнении с пациентами, получавшими сравняемую форму АСК (50 и 100 мг АСК).

Обсуждение

По данным эпидемиологических исследований, применение АСК в низких дозах примерно в 2 раза повышает риск развития желудочно-кишечных осложнений (Garcia Rodriguez L., 2001).

S. Derry и Y. Loke (2000) провели мета-анализ 24 рандомизированных исследований (почти 66 000 пациентов) длительностью по крайней мере 1 год, в которых аспирин сравнивали с плацебо. Частота желудочно-кишечных кровотечений составила 2,5% при лечении АСК и 1,4% при применении плацебо (отношение шансов – 1,68). У пациентов, получавших АСК в дозе менее 163 мг/сут, частота желудочно-кишечных кровотечений составила 2,3% (отношение шансов – 1,59). В клинической практике доля пациентов с высоким риском развития желудочно-кишечных осложнений может оказаться выше, чем в клинических исследованиях. Например, в Великобритании и Испании более 60 % пациентов, принимавших АСК, были в возрасте старше 60 лет, 4-6 % страдали язвенной болезнью и около 13 % получали другие нестероидные противовоспалительные средства (Hernandez-Diaz S., Garcia Rodriguez L., 2006).

Однако не только АСК, но и другие дезагреганты отнюдь не лишены побочных эффектов и могут вызывать осложнения. Показано, что лечение любыми антитромботическими средствами может осложниться кровотечениями не только из желудочно-кишечного тракта, но и другой локализации. Serebruanu V. и соавторы (2004) проанализировали результаты применения различных антитромботических препаратов в 51 клиническом исследовании более чем у 338 000 пациентов. Самой низкой (3,6 %) частота любых кровотечений была при применении АСК в дозе <100 мг. При лечении АСК в дозе >100 мг она составила 9,5 %, дипиридамом – 6,7 %, тиаенопиридином – 8,5 %, блокаторами гликопротеиновых IIb/IIIa-рецепторов (внутривенно) – 44,6 %. Таким образом, снижение дозы АСК при-

водит к уменьшению риска кровотечений другой локализации (Моисеев В.С., 2008).

Гастроинтестинальная непереносимость связана с дозой АСК. Так, в обсервационном исследовании на фоне приема 160 мг АСК в сутки отмечалось в два раза больше желудочных кровотечений по сравнению с приемом 75 мг, а при назначении 325 мг в сутки риск кровотечений увеличивался еще в два раза (Juul-Moller S., Edvardsson N., 1992).

По данным мета-анализа исследований с длительным лечением, частота желудочно-кишечных кровотечений составляла 2,3 % при дозировках менее 162 мг АСК в сутки против 1,45 % в группе плацебо, относительный риск – 1,59 (95% ДИ – 1,40-1,81) (Antithrombotic Trialists' Collaboration, 2002). Относительный риск в исследованиях с большими дозами составлял 1,96 (95% ДИ – 1,58-2,43).

По данным исследования CURE, частота желудочно-кишечных кровотечений напрямую зависит от дозы АСК: при дозе менее 100 мг/сут жизненно опасные кровотечения наблюдались у 1,2 % больных; при дозе от 100 до 161 мг/сутки – у 1,7 %; и при дозе АСК более 200 мг/сутки – у 2,5 % больных. То есть частота геморрагии была выше у больных, получавших АСК в дозах, превышающих 100 мг/сутки.

Выводы

Все вышеперечисленное ставит перед фармакологами и клиницистами задачи создания и внедрения в клиническую практику новых форм лекарственных средств, способных защитить ЖКТ от повреждающего действия АСК. Следует особо отметить, что при необходимости длительного регулярного приема важна не столько скорость наступления эффекта, сколько снижение частоты и выраженности желудочно-кишечных побочных явлений.

Одним из путей улучшения субъективной переносимости АСК и значительного снижения риска

желудочно-кишечных осложнений является использование более безопасных ее форм, при применении которых побочные эффекты со стороны желудочно-кишечного тракта сведены к минимуму.

Разработаны различные подходы к созданию кишечнорастворимых форм АСК, лекарственной формы АСК с добавлением в нее антацидов, обычных и больших доз ингибиторов протонной помпы, применяются микродозы препарата в виде таблетки, приклепываемой к десне. Положительный эффект буферных форм АСК (содержащих антациды, например гидроксид магния), по мнению разработчиков, связан с адсорбцией соляной кислоты и созданием буферных соединений, таким образом уменьшается ulcerогенное действие АСК на слизистую оболочку желудка. Однако количество антацида в современных буферных формах недостаточно для изменения pH желудочного сока. Доза антацида должна быть в 40 раз больше (Рафальский В.В., 2009). Однако данных о преимуществе гидроксида магния в повышении безопасности АСК, а также утверждение, что комбинация АСК и антацидного компонента (гидроксида магния) в значительной степени устраняет ulcerогенное и диспептическое действие АСК в доступных источниках были отражены в нерандомизированных источниках с низким уровнем доказательности, что является перспективой дальнейших исследований.

На данный момент кишечнорастворимые формы АСК имеют самую большую доказательную базу рандомизированных исследований по эффективности и переносимости при длительном применении, что является основной причиной широкого применения врачами АСК в кишечнорастворимой форме для профилактики сердечно-сосудистых заболеваний во всем мире.

Список литературы
находится в редакции

Инструкция по медицинскому применению лекарственного средства Тромбопол

УТВЕРЖДЕНА
Приказом председателя
Комитета контроля медицинской и
фармацевтической деятельности
Министерства здравоохранения
Республики Казахстан
от 06.08.2012
№586

Торговое название
Тромбопол

Международное непатентованное название
Ацетилсалициловая кислота

Лекарственная форма
Таблетки, покрытые кишечнорастворимой оболочкой, 75 мг и 150 мг

Состав
Одна таблетка, содержит активное вещество – ацетилсалициловую кислоту 75 мг или 150 мг;
вспомогательные вещества: крахмал кукурузный, целлюлоза порошкообразная, натрия крахмала гликолат, состав оболочки: гидроксипропилметилцеллюлоза, сополимер кислоты метакриловой, тальк, титана диоксид, триэтилцитрат, краситель лак кошенильный красный (Е-124), кремния диоксид коллоидный, натрия бикарбонат, натрия лаурилсульфат.

Описание
Таблетки, покрытые кишечнорастворимой оболочкой, розового цвета, круглые с двояковыпуклой поверхностью.

Фармакотерапевтическая группа
Ингибиторы агрегации тромбоцитов.
Код АТС B01AC06

Фармакологические свойства
Фармакокинетика

Ацетилсалициловая кислота быстро и в значительной степени проникает в большинство тканей и биологические жидкости организма. Приблизительно 33% препарата связывается с белками. Максимальная концентрация в плазме наблюдается через 6 часов и составляет, в среднем, 12,7 мкг/мл для таблеток 150 мг и 6,72 мкг/мл для таблеток 75 мг. Наличие пищи в желудочно-кишечном тракте замедляет абсорбцию препарата. Ацетилсалициловая кислота частично метаболизируется во время абсорбции. Салицилаты конъюгируют, главным образом, с глицином с образованием салицилуровой кислоты, и с глюкуроновой кислотой с образованием салицилфенола и салицилацил-глюкуроната; только небольшая их часть гидроксилируется с образованием гентизиновой кислоты, 2,3-дигидроксibenзойной и 2,3,5-тригидроксibenзойной кислоты. Период полувыведения (T_{1/2}) ацетилсалициловой кислоты из плазмы составляет 15-20 минут. 1% перорально принятой дозы ацетилсалициловой кислоты выводится с мочой в виде негидролизованной ацетилсалициловой кислоты, остальная часть выводится в виде салицилатов и их метаболитов. 80-100% разовой дозы препарата выводится с мочой в течение 24-72 часов.

Фармакодинамика
Тромбопол – антитромботическое средство, ингибитор агрегации тромбоцитов, содержит ацетилсалициловую кислоту, которая подавляет агрегацию тромбоцитов, имеет жаропонижающее, обезболивающее и противовоспалительное действие. Механизм подавления агрегации ацетилсалициловой кислотой состоит в подавлении активности циклооксигеназы в тромбоцитах, которая трансформирует арахидоновую кислоту в циклические перекиси, являющиеся предшественниками простагландинов и тромбоксанов. Фармацевтическая форма препарата Тромбопол это – таблетки покрытые кишечнорастворимой оболочкой, которые не растворяются в желудке, в результате чего уменьшается раздражающее действие ацетилсалициловой кислоты на слизистую оболочку желудка. Растворение таблетки и выделение активного вещества происходит в более щелочной среде двенадцатиперстной кишки.

Показания к применению
Подавление агрегации тромбоцитов.
В профилактике ишемической болезни сердца, в том числе:

- для снижения риска заболеваемости и смертности у пациентов, перенесших инфаркт миокарда;
- для вторичной профилактики инсульта;
- для снижения заболеваемости и смертности при стабильной и нестабильной стенокардии;
- для снижения риска развития острого инфаркта миокарда при наличии сердечно-сосудистых факторов риска (например, сахарный диабет, гиперлипидемия, артериальная гипертензия, ожирение, курение, пожилой возраст).

В профилактике других заболеваний, характеризующихся обра-

зованием тромбов в кровеносных сосудах:

- для профилактики тромбоза глубоких вен и тромбоэмболии легочной артерии при длительной иммобилизации (например, после большого хирургического вмешательства);
- для снижения риска развития острого инфаркта миокарда при наличии сердечно-сосудистых факторов риска (например, сахарный диабет, гиперлипидемия, артериальная гипертензия, ожирение, курение, пожилой возраст).

Способ применения

Таблетки проглатывают, не разжевывая – целиком, запивая небольшим количеством воды. 1-2 таблетки 75 мг или 1 таблетку 150 мг в сутки во время или после еды.
При первичной и вторичной профилактике инфаркта миокарда начальная насыщающая доза препарата составляет – 225-300 мг 1 раз в сутки.
О продолжительности курса лечения решает врач.

Побочные действия

- изжога, отсутствие аппетита, чувство полноты в надчревной области, тошнота, рвота, диарея, боли в животе;
- головная боль, головокружение;
- крапивница, ангионевротический отек, бронхоспазм, ринит, слезотечение, коллапс, отек Квинке, анафилактический шок;
- повреждение слизистой оболочки желудка и двенадцатиперстной кишки, кровотечения;
- увеличение печени, повышенная активность аминотрансфераз сыворотки, щелочной фосфатазы, повышение концентрации билирубина, уменьшение концентрации тромбоксана;
- шум и звон в ушах;
- нарушения зрения;
- альбуминурия, наличие в моче лейкоцитов и эритроцитов, нефропатия с некрозом почечных сосочков, нарушение функции почек, в том числе острая почечная недостаточность;
- сыпь, кровотечение из слизистых оболочек, а также токсично-коллимационный некроз эпидермиса;
- лейкопения, тромбоцитопения, апластическая анемия, гемолитическая анемия, агранулоцитоз;
- эозинофилия, пурпура, ДВС-синдром.

Противопоказания

- повышенная чувствительность к препарату или к другим нестероидным противовоспалительным средствам;
- язвенная болезнь желудка и двенадцатиперстной кишки, в фазе обострения;
- кровотечения;
- гемофилия, болезнь Виллебранда, телеангиэктазия, тромбоцитопения;
- бронхиальная астма;
- тяжелая сердечная недостаточность;
- тяжелая печеночная и почечная недостаточность;
- I-III триместр беременности и в период лактации;
- вирусные заболевания (особенно грипп и ветряная оспа) у детей в возрасте младше 15 лет.

Лекарственные взаимодействия

В связи с ацетиляцией белков ацетилсалициловая кислота может изменить их связь с другими лекарственными средствами, напр., ацетилированный альбумин проявляет большее средство с фенилбутанолом.

Тромбопол усиливает действие:

- гепарина и пероральных противотромботических препаратов;
- тромболитических препаратов, таких как стрептокиназа, альтеплаза;
- пероральных антидиабетических препаратов (хлорпропамида);
- метотрексата (не рекомендуется одновременное применение с метотрексатом в дозе 15 мг в неделю и более);
- вальпроевой кислоты;
- фибринолитических средств;
- кортикостероидов;
- дигоксина, барбитуратов и соединений лития.

Тромбопол может ослабить действие:

- спиролактона (незначительно ослабляется натрийуретический эффект спиролактона и абсорбция его активного метаболита – канренона);
- препаратов, усиливающих выделение с мочой мочевой кислоты (фенилбутанона, пробенецида, сульфипиразона). Сульфипиразон уменьшает выделение ацетилсалициловой кислоты через почки. Одновременное применение ацетилсалициловой кислоты и ингибиторов карбоангидразы (ацетазоламида) может повысить концентрацию ингибиторов карбоангидразы в сыворотке в результате конкурентного подавления их выделения через почечные каналы (могут усилиться симптомы побочного действия, например, такой как метаболический ацидоз). Ингибиторы карбоангидразы могут также повысить токсичность салицилатов.



Особые указания

В результате применения препарата может развиваться язвенная болезнь и появиться желудочно-кишечное кровотечение.

Поскольку ацетилсалициловая кислота и ее метаболиты выводятся с мочой, возрастает риск усиления побочных действий у пациентов с нарушением функций почек и хронической почечной недостаточностью. Ацетилсалициловая кислота в низких дозах снижает экскрецию мочевой кислоты, что может спровоцировать развитие подагры у предрасположенных лиц.

Препарат следует применять с осторожностью у пациентов с гипопротромбинемией в анамнезе, недостатком витамина К, тромбопатией, тяжелым повреждением почек и принимающих противотромботические препараты.

Необходимо прекратить прием ацетилсалициловой кислоты за 5-7 дней до планируемой хирургической операции в связи с расстройством свертывания крови и повышенным риском кровотечения.

Осторожно принимать в случае: обильного менструального кровотечения, применения внутриматочных контрацептивов, мочекаменной болезни, гипертонии, сердечной недостаточности, недостатка глюкозо-6-фосфат-дегидрогеназы.

При лечении ацетилсалициловой кислотой запрещается употреблять алкоголь, поскольку он повышает риск усиления побочных действий со стороны желудочно-кишечного тракта.

У пациентов старше 65 лет ацетилсалициловую кислоту необходимо применять в меньших дозах (75 мг) и с большими временными интервалами.

Тромбопол может провоцировать бронхоспазм, а также вызывать приступы бронхиальной астмы и другие реакции гиперчувствительности. Факторами риска являются наличие бронхиальной астмы в анамнезе, сенной лихорадки, хронических заболеваний дыхательной системы, а также аллергических реакций в анамнезе.

Беременность и лактация

Во время II триместра беременности ацетилсалициловую кислоту можно применять только в том случае, когда, по мнению врача, потенциальная польза для матери превышает риск для плода.

Особенности влияния лекарственного средства на способность к управлению транспортными средствами и обслуживанию движущихся механизмов

Учитывая побочные действия лекарственного средства следует соблюдать осторожность при управлении транспортным средством или потенциально опасными механизмами.

Передозировка

Симптомы – усиление побочных эффектов.

Лечение: следует провести промывание желудка и вызвать рвоту, обильное питье, принять активированный уголь, при лечении ацидоза необходимо внутривенно ввести бикарбонат натрия. В случаях удлинения протромбинового времени необходимо применить витамин К. Диализ эффективно выводит из организма ацетилсалициловую кислоту и помогает в восстановлении кислотно-щелочного и водно-электролитного обмена.

Форма выпуска и упаковка

По 10 таблеток в контурную ячейковую упаковку из пленки поливинилхлоридной и фольги алюминиевой. По 3 или 6 контурных ячейковых упаковок вместе с инструкцией по медицинскому применению на государственном и русском языках помещают в пачку из картона.

Условия хранения

Хранить в сухом, защищенном от света месте при температуре не выше 25°C. Хранить в недоступном для детей месте!

Срок хранения

2 года. Не применять препарат после истечения срока годности

Условия отпуска из аптек

Без рецепта

Производитель

Фармацевтический завод «Польфарма» АО
ул. Пельпицкая 19, 83-200 Староград Гданьский, Польша

Владелец регистрационного удостоверения
«Химфарм» АО, 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: +7 7252 (561342)

Номер факса: +7 7252 (561342)
Адрес электронной почты: standat@santo.kz

Завтрак защищает мужчин от болезней сердца

Мужчины, пропускающие завтрак или ужинающие по ночам, сталкиваются с повышенным риском развития ишемической болезни сердца (ИБС). К такому выводу пришли авторы масштабного исследования, результаты которого опубликованы в журнале Американской ассоциации по изучению болезней сердца (American Heart Association) *Circulation*.



Авторы работы, специалисты из Гарвардского университета, проанализировали массив данных, полученных в ходе длившегося 16 лет, с 1992 по 2008 годы, масштабного исследования, в котором принимали участие почти 27 тысяч мужчин-врачей в возрасте от 45 до 82 лет, отвечавшие на вопросы, в том числе, и о своих привычках, касающихся режима приема пищи. Все они на старте исследования не страдали от сердечно-сосудистых или онкологических заболеваний. За 16 лет среди участников было зафиксировано более полутора тысяч случаев ИБС.

Анализ показал, что среди тех, кто никогда не завтракает, риск развития ИБС на 27 процентов выше, чем у тех, кто ест по утрам. При этом, как выяснилось, мужчины, пропускающие завтрак, в среднем моложе тех, кто этого не делает. Среди них также выше число курильщиков, они больше загружены на работе, менее физически активны, как правило, неженаты и потребляют больше алкоголя.

Что касается еды по ночам, то, как показал анализ, среди участников, сообщивших, что регулярно едят поздно ночью перед тем, как лечь спать, риск развития ИБС на 55 процентов выше, чем среди тех, кто этого не делает. Правда, авторы исследования не слишком обеспокоены этим результатом, так как любителей есть по ночам среди участников оказалось сравнительно немного. При этом, как указывают авторы работы, никакой связи между частотой приемов пищи за день и ИБС выявлено не было.

Полученные результаты авторы связывают с развивающимися из-за нарушения режима приема пищи метаболическими изменениями, ведущими затем к развитию таких факторов риска ИБС, как лишний вес, повышенное кровяное давление, сахарный диабет. В дальнейшем авторы планируют изучить связь между завтраком и ИБС на других группах населения.

Сердечников научили безопасному сексу

Американская кардиологическая ассоциация (American Heart Association) и Европейское общество кардиологов (European Society of Cardiology) выработали совместные рекомендации для пациентов, страдающих сердечно-сосудистыми заболеваниями, по безопасному для их здоровья ведению сексуальной жизни. Это первое научно обоснованное детальное руководство такого рода. Рекомендации были опубликованы в журналах *Circulation* и *European Heart Journal*.

«Подобные пациенты часто беспокоятся, что половой акт может повлечь за собой ухудшение их состояния и потому даже избегают сексуальных контактов», - отметила профессор Элейн Стейнке (Elaine Steinke), ведущий автор рекомендаций.

Среди основных советов, которые авторы дают пациентам, содержатся следующие рекомендации:

- прежде чем возобновить свою половую жизнь после перенесенного приступа сердечно-сосудистого заболевания, убедитесь, что вы можете справиться со средней физической нагрузкой, такой как быстрый подъем по лестнице на два этажа, без появления боли в груди, проблем с дыханием и других симптомов;
- в случае наличия таких симптомов лучше избегать половых контактов с вашим партнером, но не ласк – объятий и поцелуев вам не повредят; занимайтесь сексом в комфортной и психологически комфортной обстановке, избегайте отношений, которые могут вызвать стрессовую нагрузку, например внебрачного секса;
- сообщайте своему лечащему врачу обо всех симптомах, возникающих как во время полового акта, так и после него, например, о боли в груди, головокружении или бессоннице;
- некоторые позиции во время полового акта могут быть небезопасны для сердечников. Так, пациентам, которым была сделана операция по коронарному шунтированию, следует избегать положения сверху в миссионерской позиции, а страдающим сердечной недостаточностью, испытывающим трудности с дыханием, лучше заниматься сексом стоя.

Авторы также советуют лечащим врачам в обязательном порядке доводить до пациентов информацию о том, можно ли в их физическом состоянии заниматься сексом, обсуждать с ним или с ней рекомендованные позы и консультировать по этим вопросам всех больных, вне зависимости от пола, возраста и сексуальной ориентации.

Медные браслеты оказались бесполезными при артрите

Как показало исследование, проведенное в Йоркском университете (Великобритания), медные браслеты и ремни с магнитами, надетые на запястье, не имеют реального воздействия на боль, отеки и прогрессирование заболевания при ревматоидном артрите. Результаты исследования опубликованы в журнале *PLoS One*.

Люди, страдающие от ревматоидного артрита, часто используют магнитную терапию при хронической боли: по приблизительным оценкам, во всем мире годовой объем продаж таких устройств превышает один миллиард долларов. Ведущий автор нынешнего исследования, доктор Стюарт Ричмонд и его коллеги несколько лет назад опубликовали результаты другого своего исследования, поставив под сомнение эффективность таких устройств в отношении остеоартрита.

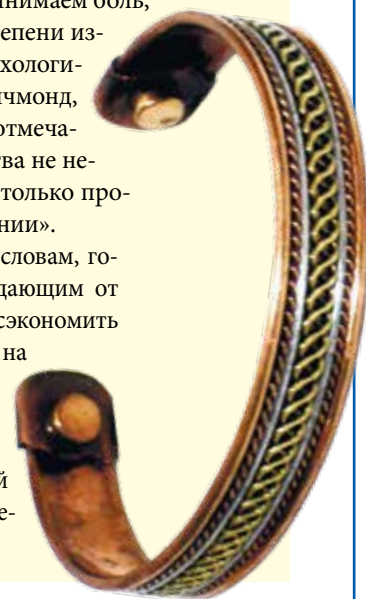
Для изучения влияния медных и магнитных браслетов на ревматоидный артрит, 70 пациентам с выраженными симптомами заболевания было предложено носить четыре различных устройства в течение пяти месяцев, регулярно сообщая исследователям о своем самочувствии, болях и приеме лекарств в ходе эксперимента. После ношения каждого из устройств в течение пяти недель у участников исследования брали анализ крови для того, чтобы отслеживать изменения в степени воспаления.

В результате было обнаружено, что стандартные магнитные и медные браслеты не имеют никакого

значимого терапевтического эффекта. Доктор Ричмонд предполагает, что существуют две основные причины, по которым пациенты, страдающие ревматоидным артритом, иногда сообщают об эффективности медных и магнитных браслетов: «Во-первых, такие устройства обеспечивают эффект плацебо для тех, кто верит в их действие, во-вторых, люди обычно начинают носить их в период активного воспаления, а затем, когда симптомы заболевания ослабевают естественным образом, они принимают это за терапевтический эффект».

Согласно замечанию автора работы, степень выраженности боли при ревматоидном артрите сильно варьируется, и то, как мы воспринимаем боль, может быть в значительной степени изменено соответствующим психологическим настроением. Доктор Ричмонд, цитируемый *Medical Xpress*, отмечает: «Досадно, что эти устройства не несут реальной пользы. Они настолько просты и безопасны в использовании».

Полученные факты, по его словам, говорят о том, что людям, страдающим от ревматоидного артрита, лучше сэкономить свои деньги или расходовать их на другие дополнительные меры, например, на рыбий жир, который имеет гораздо более убедительные доказательства своей эффективности при этом заболевании.



Курение связали с риском возникновения ревматоидного артрита

Шведские ученые обнаружили связь между курением и риском развития ревматоидного артрита у женщин. Результаты работы, проведенной исследователями из Каролинского института (*Karolinska Institutet*) под руководством Алисии Волк (*Alicja Wolk*), опубликованы в понедельник в журнале *Arthritis Research and Therapy*.

В своей работе ученые использовали результаты когортного исследования «Маммография», в котором приняли участие более 34 тысяч женщин в возрасте от 54 до 89 лет; у 219 опрошенных был диагностирован ревматоидный артрит (РА). РА — хроническое системное аутоиммунное воспалительное заболевание соединительной ткани; преимущественно оно затрагивает мелкие суставы конечностей.

Согласно результатам мета-анализа, выкуривание 1-7 сигарет в день в 2,31 раза повышает риск возникновения РА. В два раза больший риск развития заболевания оказался и у тех женщин, которые

начали курить до 25 лет (по сравнению с никогда не курившими).

Этот риск возрастает не только в зависимости от количества потребляемых сигарет, но и от стажа курильщика. Более того, даже в течение 15 лет после отказа от вредной привычки у бывших курильщиков сохраняется повышенная возможность развития ревматоидного артрита. По истечении этого срока риск возникновения заболевания снижается на 30 процентов.

«Избавление от вредной привычки важно по многим причинам, связанным со здоровьем. Однако повышенный риск ревматоидного артрита, который сохраняется на протяжении многих лет после отказа от потребления табака — еще один повод бросить курить так быстро, как только это возможно», — цитирует *News Medical* Даниэлу ди Гисеппе (*Daniela Di Giuseppe*), одну из авторов работы.

Ранее ученые из того же института обнаружили, что развитию ревматоидного артрита препятствует употребление алкоголя. В ходе той работы шведские ученые исследовали роль наследственности и факторов внешней среды в развитии этого заболевания.

НАУЧНО-ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКИЙ ИНСТИТУТ КАРДИОЛОГИИ И ВНУТРЕННИХ БОЛЕЗНЕЙ РЕСПУБЛИКА КАЗАХСТАН, Г. АЛМАТЫ



Уважаемые коллеги и друзья!

Научно-исследовательский институт кардиологии и внутренних болезней является ведущим лечебным учреждением Республики Казахстан, где ежегодно оказывается помощь пациентам с наиболее сложными кардиологическими, эндокринологическими, ревматологическими, аллергическими, гастроэнтерологическими заболеваниями со всех регионов Республики Казахстан.

Институт располагает инновационными лечебно-диагностическими технологиями и оказывает широкий спектр медицинских услуг, соответствующих международным стандартам.

Клиническая база института отвечает всем современным требованиям лечебного, диагностического, стационарно-поликлинического, профилактического предприятия.

В нашем коллективе работают специалисты самого высокого класса, способные стать надежными союзниками в сохранении здоровья населения Республики Казахстан!

В структуре НИИ функционируют:

- консультативно-диагностическое отделение с приемным покоем;
- отделение реанимации и интенсивной терапии;
- отделение эндоваскулярной хирургии;
- отделение аритмологии и интервенционной кардиологии;
- отделение кардиологии;
- терапевтическое отделение с терапевтическими, эндокринологическими, гастроэнтерологическими, аллергологическими и ревматологическими койками;
- дневной стационар;
- хозрасчетный стационар;
- отделение функциональной, ультразвуко-

вой и эндоскопической диагностики;

- клиничко-диагностическая лаборатория;
- отделение лучевой диагностики;
- физиотерапевтическое отделение.

В клинике применяются современные новые технологии для диагностики и лечения больных кардиологического и терапевтического профилей:

- диагностическая коронарография;
- вентрикулография;
- баллонная ангиопластика со стентированием коронарных артерий;
- имплантация электрокардиостимуляторов (одно-, двух-, трехкамерные, кардиовертер-дефибрилляторы, кардиовертер-дефибриллятор с сердечной ресинхронизирующей терапией);
- хирургические методы лечения нарушений проводящей системы сердца путем радиочастотной абляции;
- катетерная симпатическая денервация почечных артерий у больных с рефрактерной артериальной гипертензией;
- лигирование и склерозирование варикозно-расширенных вен пищевода при циррозах печени;
- радионуклидная диагностика;
- компьютерная томография с контрастированием сосудов;
- пункционная биопсия печени и почек;
- УЗИ-диагностика внутренних органов и магистральных сосудов;
- фиброгастродуоденоскопия;
- колоноскопия;
- ПЦР-диагностика;
- современные биохимические, иммунологические, иммуногистохимические и морфологические методы исследования.

Республика Казахстан
050000 г. Алматы ул. Айтеке-би, 120
Телефоны приемных отделений:
+7 (727) 279-76-64 – бюджетное
+7 (727) 233-00-91 – платное
+7 (727) 272-72-35 – заведующий

Телефоны поликлиники (КДЦ):
+7 (727) 233-00-61 – регистратура
+7 (727) 233-00-83
+7 (727) 233-00-30 – заведующая
Телефоны менеджера:
+7 707 216 17 99; +7 (727) 233-00-30