

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)  
Джусинов А.К. (Алматы)  
Душанова 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)  
Нургушаев 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 Нуртолкын

**Журналисты:**  
Тленчиева Нагима, Рахметова Айгуль,  
Петрова Оксана

**Технический редактор:**  
Орлова Светлана

**Выпускающий дизайнер:**  
Тарадай Татьяна

**Фотографы:**  
Юсупова Гульжанат, Судакон 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  
E-mail: masters.trade@mail.ru

Журнал не для продаж.

Отпечатано в типографии  
«Print House Geron»  
г. Алматы, ул. Сатпаева, 30а/3

# Человек и Лекарство – Казахстан

Научно-практический  
тематический журнал для врачей

№ 1 (32), 2014

Кардиология. Ревматология

*Уважаемые коллеги!*



*Мы рады приветствовать вас в эти первые  
весенние дни со страниц нашего журнала  
«Человек и Лекарство – Казахстан».*

*Первый номер этого года мы традиционно  
начинаем с выпуска, посвященного таким  
важным темам современного здравоохра-  
нения, как кардиология и ревматология.  
Остроту проблемы подтверждают про-  
веденные Всемирной организацией здраво-  
охранения (ВОЗ) исследования, позволяю-  
щие говорить о причинах преждевременной  
смерти жителей нашей планеты. Среди  
многих причин была выявлена и основная –  
заболевания сердечно-сосудистой систе-  
мы. Ежегодно от болезней сердца умирают  
около 17 миллионов человек, что составля-*

*ет примерно 29% всех случаев смерти. Так, например, 7,2 миллионов че-  
ловек умирают от ишемической болезни сердца (ИБС), а 5,7 миллионов –  
в результате инсульта.*

*Рассказать об актуальных проблемах кардиологии мы попроси-  
ли заведующего кафедрой сердечно-сосудистой хирургии КазНМУ  
им. С.Д. Асфендиярова, доктора медицинских наук, профессора Т.Ж. Егем-  
бердиева. В своем интервью он рассказал о новых технологиях, достижениях  
детской кардиохирургии в Казахстане. Также рассказать о проблемах совре-  
менной ревматологии мы попросили гостя нашей редакции – заведующую  
кафедрой ревматологии АГИУВ, врача-ревматолога высшей категории,  
к.м.н. Ж.Е. Омарбекову.*

*На страницах журнала опубликованы работы ведущих клиницистов  
Казахстана и СНГ, в которых представлены новейшие достижения в про-  
филактике, диагностике, лечении и фармакотерапии заболеваний сердеч-  
но-сосудистой системы. Также предлагаем вашему вниманию консенсус  
Экспертов по междисциплинарному подходу к ведению, диагностике и ле-  
чению больных с метаболическим синдромом.*

*Традиционно, мы размещаем клинические рекомендации. Надеемся, что  
много полезного наши читатели найдут в рубрике «Клуб кардиологов и  
ревматологов».*

*Желаем Вам, уважаемые коллеги, приятного и познавательного чтения!*

*С уважением, Дуйсеева Гульмира*

# СОДЕРЖАНИЕ

## ИНТЕРВЬЮ, СОБЫТИЯ, КОММЕНТАРИИ

Chirurgiae effectus inter omnes medicinae partes evidentissimus.....	6
Ревматическим болезням все возрасты покорны! .....	13

## ИШЕМИЧЕСКАЯ БОЛЕЗНЬ СЕРДЦА: СИСТЕМНЫЙ ВЗГЛЯД

Выбор метаболической терапии при лечении больных с ишемической болезнью сердца. <i>Нетяженко В.З., Мальчевская Т.И., Мишанич Г.И., Залевская Т.Д., Машкевич А.Г.</i> .....	18
Современная терапия антиагрегантами больных ишемической болезнью сердца с высоким риском тромботических осложнений. Данные доказательной медицины и реальная практика. <i>Марцевич С.Ю., Гинзбург М.Л., Малышева А.М., Полянская Ю.Н., Хелия Т.Г., Кутишенко Н.П.</i> .....	24
Опыт применения Кардионата в комплексном лечении ишемической болезни сердца у пожилых больных. <i>Каирбеков А.К.</i> .....	29

## МЕТАБОЛИЧЕСКИЙ СИНДРОМ: ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

Консенсус Экспертов по междисциплинарному подходу к ведению, диагностике и лечению больных с метаболическим синдромом.....	34
---	----

## НОВОСТИ ДОКАЗАТЕЛЬНОЙ МЕДИЦИНЫ

Влияние оротата магния на соединительнотканый каркас и инотропную функцию сердца у пациентов с пролапсом митрального клапана. Клинико-морфологическое исследование. <i>Автандилов А.Г., Дзеранова К.М., Боровая Т.Г., Диденко Л.В.</i> .....	53
Эффективность лозартана у больных артериальной гипертонией с гипертрофией миокарда левого желудочка. <i>Чихладзе Н.М., Сахнова Т.А., Блинова Е.В., Яровая Е.Б., Чазова И.Е.</i> .....	60
Распространенность факторов риска тромбоэмболических и геморрагических осложнений среди больных с фибрилляцией предсердий. <i>Целуйко В.И., Ополонская Н.А.</i> .....	68
Приверженность больных ревматоидным артритом лечению базисными противовоспалительными препаратами. <i>Ахунова Р.Р., Яхин К.К., Салихов И.Г.</i> .....	73
Частота сердечных сокращений при ИБС и ХСН – это банальный фактор риска или показатель прогноза? <i>Фомин И.В.</i> .....	76

## КЛУБ КАРДИОЛОГОВ: АРТЕРИАЛЬНАЯ ГИПЕРТЕНЗИЯ – НОВОЕ В ДИАГНОСТИКЕ И ЛЕЧЕНИИ

Артериальная гипертензия в старости. <i>Ена Л.М., Ахаладзе Н.Г.</i> .....	82
Варианты коррекции биоэлементных нарушений у пациентов с гипертонической болезнью. <i>Журавлева Л.В., Бобронникова Л.Р.</i> .....	87

## В ПОМОЩЬ ПРАКТИЧЕСКОМУ ВРАЧУ

Когда и как применять дабигатран при фибрилляции предсердий. <i>Моисеев С.В.</i> .....	92
Кетопрофен: эффективный анальгетик с низким риском кардиоваскулярных осложнений. <i>Каратеев А.Е.</i> .....	98
Оценка риска развития тромбоза глубоких вен и тромбоэмболии легочных артерий как основа для оказания квалифицированной помощи стационарным больным. <i>Бенберин В.В., Сугралиев А.Б., Ахетов А.А., Танбаева Г.З., Актаева Ш.С., Рейнгольд Н.А., Жармухамбетов Е.А., Куанышбеков А.С., Руденко С.В.</i> .....	107

## ОБЗОРЫ

Индапамид в лечении артериальной гипертензии – взгляд с позиций доказательной медицины. <i>Соколова Л.Ю.</i> .....	114
Сартаны второго поколения: расширение терапевтических возможностей. <i>Недогода С.В.</i> .....	119
Перспективы применения эзетимиба в кардиологической практике. <i>Лякишев А.А., Семенова А.Е., Миклишанская С.В.</i> .....	124
Сравнительная характеристика статинов. Современные представления о целевых уровнях липидов. <i>Сафиуллина З.М., Михальчук Н.А., Шалаев С.В.</i> .....	127

## КЛУБ РЕВМАТОЛОГОВ: РЕВМАТОИДНЫЙ АРТРИТ – СОВРЕМЕННЫЕ ТЕХНОЛОГИИ

Применение генно-инженерных биологических препаратов для лечения ревматоидного артрита: общая характеристика (лекция). <i>Насонов Е.Л., Каратеев Д.Е.</i> .....	134
Опыт использования препарата тоцилизумаб (Актемра) у мальчика с системной формой ювенильного ревматоидного артрита. <i>Жолобова Е.С., Николаева М.Н., Краснова С.В.</i> .....	141

<b>НОВОСТИ</b> .....	144
----------------------	-----

# Chirurgiae effectus inter omnes medicinae partes evidentissimus

Сердечно-сосудистые заболевания стали в настоящее время основной причиной смертности, инвалидности, потери трудоспособности. Если консервативное лечение становится неэффективным, а болезнь прогрессирует, или пациент обратился за помощью слишком поздно – на помощь приходят кардиохирурги. Сегодня гость нашей редакции – заведующий кафедрой сердечно-сосудистой хирургии КазНМУ им. С.Д. Асфендиярова, доктор медицинских наук, профессор Т.Ж. Егембердиев, отличник здравоохранения Казахстана, награжден медалью «Денсаулық сақтау ісіне қосқан үлесі үшін» и медалью им. А.Н. Сызганова «За вклад в хирургию Казахстана».



– **Толеген Жанылбекович, какие, на Ваш взгляд, наиболее перспективные, активно развивающиеся и успешные направления современных технологий применяются сегодня в мировой кардиохирургии, в Казахстане в частности?**

– Сердечно-сосудистые заболевания в развитых странах, в том числе и Казахстане, продолжают оставаться главной причиной заболеваемости и смертности, унося ежегодно по всему миру около 17 млн. человеческих жизней. В этой связи в Республике Казахстан Правительством принят ряд Госпрограмм: Госпрограмма 2005-2010 гг., Отраслевая программа «Развитие кардиологической и кардиохирургической помощи на 2007-2009 годы» и Государственная программа развития здравоохранения Республики Казахстан «Саламатты Қазақстан» на 2011-2015 годы.

Основная доля случаев ССЗ приходится на ишемическую болезнь сердца, ее острые формы и осложнения, которые требуют внедрения в каждодневную клиническую практику эндоваскулярных и хирургических методов лечения.

На мой взгляд, значимость представляет также хирургическая коррекция патологии аортального и митрального клапанов сердца. Стандартный подход к хирургическому лечению этих заболеваний анатомически и патофизиологически обоснован, доказал свою эффективность и является на сегодняшний день общепризнанным. Однако требуют активного внедрения технология замены митрального и аортального клапанов у пожилых пациентов биологическими протезами мини-инвазивными способами. Другое дело – оправданность и целесообразность операций на клапанах у пациентов с тяжелой дисфункцией левого же-

лудочка при крайне высоком риске и непредсказуемости отдаленных результатов. Здесь 5% этих пациентов нуждается в пересадке сердца.

Остро стоит вопрос хирургии аневризмы грудной и торакоабдоминальной аорты, особенно ее осложненных форм (расслаивающихся аневризм). Они относятся к категории экстренных и экстренно отсроченных операций, требующих применения кардиохирургических технологий, сопряженных с проблемами защиты головного и спинного мозга, а также других жизненно важных органов. В этой связи, они должны быть оперированы в региональных центрах, что требует подготовки соответствующего оснащения и кадров.

Актуальной для кардио-сосудистой хирургии является разработка методов хирургической коррекции при сочетанных патологиях – ИБС с патологией клапанов или аневризмами грудной, абдоминальной



аорты и магистральных артерий (сонных и др.). Это требует более широкого внедрения гибридных технологий, включающих сочетание открытых операций с эндоваскулярными методами (стентирование, эндопротезирование). Идеология кардио-сосудистой хирургии XXI века определяется именно гибридными технологиями. Под эту идеологию перестраиваются специально оборудованные гибридные операционные, где помимо хирургического арсенала средств имеется высокотехнологичная компьютеризированная рентген-аппаратура, томографы с дисплеями, позволяющими отслеживать процесс вмешательства в трехмерном изображении. В работе участвуют 2 бригады – кардиохирурги и интервенционный хирург с интервенционным рентгенологом.

Однако одной из центральных проблем во всем мире остается разработка эффективных методов лечения терминальной сердечной недостаточности.

Недостаток донорских органов и высокий уровень смертности среди пациентов, находящихся в

хорошие результаты с повышением качества жизни пациентов.

Значимым событием в медицинской жизни считаю внедрение в Национальном научном кардиохирургическом центре (ННКЦ) подобных устройств для лечения больных с терминальной сердечной недостаточностью, что является доказательством стремительного развития сердечно-сосудистой хирургии в Республике Казахстан.

**– В результате реализации Государственной программы развития кардиологии и кардиохирургии в Казахстане смертность от сердечно-сосудистых заболеваний значительно снизилась. Некоторые Ваши коллеги утверждают обратное. Прокомментируйте, пожалуйста.**

– В результате реализации Государственной программы «Развитие кардиологической и кардиохирургической помощи в Республике Казахстан на 2007–2009 годы» и принятия региональной программы в областях РК были:

ная потребность населения в чрескожных эндоваскулярных вмешательствах, в аритмологической и в различных видах кардиохирургической помощи;

- значительно улучшена материально-техническая база организаций, оказывающих кардиологическую помощь за счет оснащения современным лечебно-диагностическим оборудованием;
- решена проблема кадровой обеспеченности кардиологической, интервенционной и кардиохирургической служб за счет подготовки врачей в зарубежных клиниках;
- увеличен объем профилактических, оздоровительных мероприятий.

По результатам статистического анализа показателей заболеваемости и смертности от БСК за 2000–2013 гг., проведенных МЗ РК, прослеживается значимое снижение смертности от БСК с 528,3 случаев на тысячу населения в 2008 г. до 217,88 случаев в 2013 г., несмотря на продолжающийся рост заболеваемости БСК с 2170,5 (2008 г.) до 2523 случаев (2013 г.).

Смертность от БСК за 2013 г. по РК снизилась на 14% в сравнении с 2012 г.

**– В Казахстане реализуется программа по хирургическому лечению сердечной недостаточности и трансплантации. Насколько реальна возможность создания межгосударственного банка доноров для стран СНГ и ЕврАзЭС?**

– Хроническая сердечная недостаточность означает неспособность сердца как насоса обеспечивать снабжение органов и тканей кровью в объеме, необходимом для их нормального метаболизма. В зависимости от тяжести болезни пациент вынужден в различной степени ограничивать свою физическую нагрузку вплоть до необходимости постельного режима.



**В операционной кардиохирургии**

«листе ожидания» на трансплантацию сердца, побудили к более интенсивному развитию разработок и интенсификацию клинического применения механических устройств вспомогательного кровообращения. Шире используется новое поколение искусственных желудочков, позволяющих достичь

- созданы кардиологическая, интервенционная и кардиохирургическая служба за счет открытия отделений эндоваскулярной хирургии и кардиохирургии;
- увеличены объемы и доступность кардиологической помощи, удовлетворена ежегод-

Благодаря медикаментозному лечению ХСН все большее число пациентов долгое время нормально живут со своей болезнью, что, однако, рано или поздно приводит к той стадии, когда консервативное лечение более не в состоянии значительно улучшить качество их жизни.

Наиболее частой причиной сердечной недостаточности является заболевание коронарных артерий на фоне уже перенесенного инфаркта миокарда (ИМ). В результате образования рубца в сердечной мышце понижается ее нагнетательная способность или возникает ишемическая кардиомиопатия.

Кроме того, причиной возникновения СН могут явиться заболевания клапанов сердца в конечной стадии и, так называемая, дилатационная кардиомиопатия.

2-4% взрослого населения развитых стран страдает ХСН. Успешные долгосрочные результаты ортостатической трансплантации сердца стали методом выбора при конечной стадии ХСН. Основным показанием к трансплантации сердца является рефрактерность к медикаментозной терапии максимального объема.

Вместе с тем, из-за ряда ограничений, проблем иммуносупрессивной терапии, а главное отсутствия донорских органов (в лучшие годы в мире количество трансплантаций составляло около 3000-4000 в год) при огромном количестве нуждающихся в них больных, большинство из них умирает в течение трех лет после установления диагноза.

Сегодня это звучит как «нет донорских органов – нет клинической трансплантологии». Хотя создание межгосударственного банка доноров для стран СНГ и ЕвразЭС имеет свою историю в Казахстане. Я сам с 1979 г. (первая пересадка почки произведена 27 марта 1979 г. в НЦХ им. А.Н. Сызганова) был участником реализации Республиканской программы по трансплантации почек. Существовала четкая взаимосвязь между союзными республиками и странами



В операционной рентгено-эндоваскулярной хирургии

экономической взаимопомощи (СЭВ), которая значительно облегчила поставку донорских почек для трансплантации. Было бы целесообразным восстановить эту взаимосвязь хотя бы между странами Содружества.

Эти проблемы стали стимулом к разработке альтернативных методов лечения терминальной сердечной недостаточности. На сегодняшний день решение этой проблемы получило развитие по двум направлениям:

Во-первых, хирургическое лечение ХСН путем воздействия на патогенетические механизмы развития дисфункции миокарда, приводящей к развитию СН:

- электрофизиологическое лечение левожелудочковой дисфункции (кардиоресинхронизирующая терапия);
- методы, улучшающие кровоснабжение миокарда (АКШ, стентирование);
- методы, улучшающие геометрию желудочков сердца;
- методы, корригирующие недостаточность атриовентрикулярных клапанов;
- хирургическое ремоделирование левого желудочка;
- иссечение и пластика аневризм сердца;
- клеточная кардиомиопластика.

Во-вторых, внедрение краткосрочных и долгосрочных технологий вспомогательного кровообращения.

В Казахстане на сегодняшний день трансплантация сердца успешно проводится в ННКЦ г. Астаны. Проблема высокой стоимости устройств вспомогательного кровообращения желудочковых асисторных устройств не позволяет пока проводить трансплантацию повсеместно, однако, в перспективе ожидается решение этой проблемы.

Альтернативные методы, являющиеся первой линией оказания кардиохирургической помощи больным с ХСН, успешно внедряются во всех других центрах РК.

**– Сейчас стало популярным рассуждать о генных факторах и клеточных технологиях в сердечно-сосудистой хирургии. Действительно ли это путь к решению проблем и снижению смертности от сердечно-сосудистой патологии?**

– Во всем мире миллионы людей переносят ИМ, отдаленным результатом которого является формирование сердечной недостаточности (у 25% мужчин и у 50% женщин). Примерно половина людей, страдающих ИБС, нуждается в агрессивном лечении: 50% в эндоваскулярном стентировании и 50% в открытых шунтирующих операциях на коронарных сосудах. Это возможно и эффективно в тех случаях, когда у пациента находят подходящие сосуды, т.е. с



сохранным воспринимающим сосудистым руслом и «путями оттока». Необратимо измененные рубцовые участки миокарда имеют тенденцию к ремоделированию с истончением и дилатацией стенок, сопровождающимися прогрессирующей потерей сократительной функции. По этой причине участки миокарда, охваченные склерозом, не подлежат реваскуляризации.

С конца XX века до настоящего времени в результате проведения ряда экспериментальных и клинических исследований постулируется предположение, что имплан-

тичных клинических исследованиях показано улучшение кровотока и функции левого желудочка, однако, они малочисленны и не рандомизированы.

На сегодняшний день количество вопросов к проблемам клеточной трансплантации и генной терапии возрастает. Перспектива развития этого направления требует углубленного изучения и решения целого ряда проблем: оптимизация биоактивной дозы трансплантируемых клеток, источники их получения, дальнейшая судьба пересаженных клеток,

шении способности этих методов улучшить функцию миокарда у определенной группы пациентов, не имеющих иных перспектив, кроме медикаментозной терапии.

### **– Какие патологии сердца возможно решить путем внедрения технологии имплантации устройства Heart Ware Ventricle Assist Device (VAD)?**

– Впервые искусственные насосные устройства были применены D. Cooley в 1969 г., когда сердце больного не восстановилось после произведенного оперативного вмешательства и имплантированный искусственный протез поддерживал циркуляцию крови в течение 64 часов. Первоначально эти устройства применялись при кардиотомном шоке, ишемических или идиопатических кардиомиопатиях, когда собственное сердце критически теряло свою насосную функцию, а подходящего донорского сердца к этому времени не было.

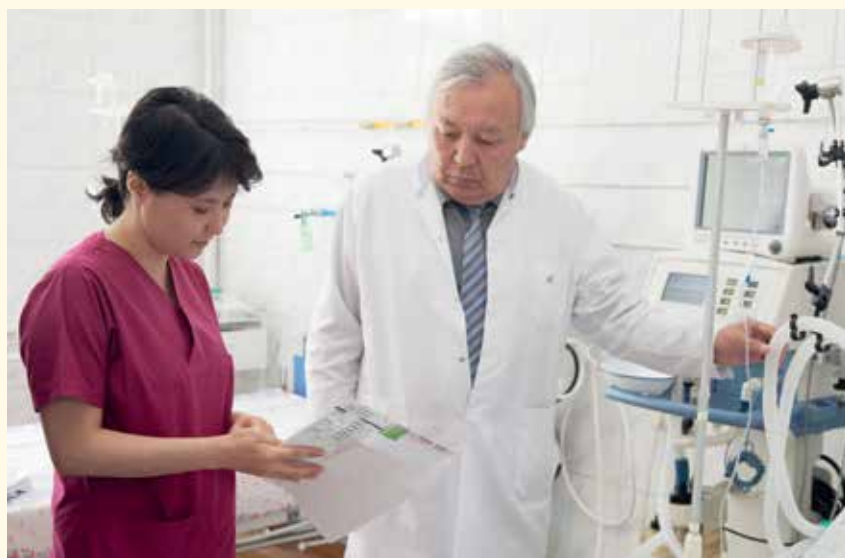
Трансплантация сердца для таких пациентов не единственный выход, как думают сейчас многие специалисты медики.

Частота использования желудочковых асисторных устройств сердца увеличивается. Потребность в них растет благодаря расширению возможностей кардиохирургии, позволяющих производить сложные восстановительные реконструкции у кандидатов на пересадку сердца.

Современные асисторные желудочковые насосные устройства с различными принципами работы и дизайном применяются для кратковременной и долгосрочной поддержки сердечной деятельности.

Кратковременная поддержка применяется при кардиогенном шоке, чрескожных вмешательствах высокого риска, АКШ без искусственного кровообращения (ИК) как этап для восстановления.

Однако использование механических насосных устройств не единственное показание перед трансплантацией сердца. Доказана



**В отделении кардиохирургической анестезиологии и реанимации**

тация жизнеспособных клеток и стимуляция ангиогенеза в рубцово-измененной дилатированной зоне может улучшить функцию оставшегося миокарда. Суть концепции в генной стимуляции ангиогенеза, приводящей к развитию новой сосудистой сети в зоне рубца и улучшению функции гибрированных сегментов вследствие ишемии миоцитов.

Другая концепция содержит предположение о том, что доставленные эндоваскулярно или эпикардially в толщу миокарда инъекции на глубину 3-5 мм, заранее приготовленные плюрипотентные стволовые клетки, могут трансформироваться в миокардиальные клетки и сокращаться вместе с собственным миокардом. В несколь-

ко для генной стимуляции – вопросы переноса в клетки чужеродных генов и их способность реплицироваться в клетке, неожиданная токсичность модифицированного вируса-переносчика внутри клеток, возможность мутаций, онкологическая опасность.

Интересной представляется возможность клеточной трансплантации и генной терапии у пациентов, ожидающих пересадку сердца в условиях мост-этапа имплантации искусственных насосных устройств. При ортотопической пересадке сердца удаленный орган планируют исследовать и, возможно, получить ответы на ряд поставленных вопросов.

Считаю, что существуют оптимистические ожидания в отно-

возможность обратного ремоделирования левого желудочка в результате применения длительного вспомогательного кровообращения. Следовательно, их можно использовать для восстановления и полной реабилитации у определенной категории больных.

С учетом большого числа ограничений в трансплантологии искусственные насосные устройства могут быть приемлемой альтернативой.

В недалеком будущем такие механические насосные устройства смогут более точно дублировать нормальное биологическое сердце при длительном использовании. В странах Европы растет количество людей с искусственными желудочками, живущих более 6-7 лет, существуют клубы и общества этих пациентов.

**– В конце 2013 года в Национальном институте сердечно-сосудистой хирургии им. Н.М. Амосова впервые в Украине было проведено эндопротезирование коарктации аорты беременной женщине. Проводят ли такие операции в Казахстане?**

– Коарктация аорты является врожденным пороком и составляет 5-8% случаев от всех врожденных пороков сердца. Только 20-30% пациентам удастся дожить до 30-летнего возраста. Современное состояние развития кардио-сосудистой хирургии и перинатологии, детской кардиохирургии позволяет диагностировать эту патологию с момента рождения. Тяжелые формы этого порока должны быть оперированы в первые годы жизни (оптимальный возраст 3-5 лет). В последние годы у детей для коррекции этого порока применяется рентгенэндоваскулярный метод баллонной дилатации суженного участка аорты. Данный метод применяется в Казахстане: около 100 маленьким алматинцам успешно проведена коарктация аорты, однако количество детей, нуждаю-

щихся в такой операции, растет.

Таким образом, коррекция этого порока производится еще в детском возрасте, по этой причине коарктация аорты у взрослых встречается сегодня крайне редко, что составляет не более 3-5 случаев в год и успешно корригируется хирургическим методом и эндопротезированием, в том числе и у беременных женщин.

В последние годы успешно развивается эндоваскулярная коррекция других врожденных пороков сердца у взрослых (в том числе у

**стентирований в год превышает количество операций аортокоронарного шунтирования (АКШ). С чем это связано?**

– Хирургические методы лечения ИБС – АКШ и другие шунтирующие операции активно стали внедряться в 70–80 годы прошлого века и прочно укоренились в практическом здравоохранении.

К сегодняшнему дню установлены четкие показания к каждому виду шунтирующих операций на сосудах сердца, продолжается ак-



Обход пациентов с кардиохирургами в отделении

беременных в наиболее безопасном периоде беременности).

В Республике Казахстан, в частности в НЦХ им. А.Н. Сызганова, накоплен значительный опыт реконструктивных операций при коарктации аорты у взрослых. Мне представилась возможность во время посещения НЦХ им. А.Н. Сызганова знаменитым американским хирургом М. De Bekey в 1998 г. ознакомиться с результатами хирургии аорты, в том числе о более чем 200 случаях взрослой коарктации. Великий хирург выразил удовлетворение и дал высокую оценку нашей работе.

**– Во многих развитых странах количество**

тивное внедрение «щадящих» технологий на работающем сердце.

Разработанный А. Грюнситгом метод стентирования коронарных артерий получил активное внедрение с 1980 г., совершенствуются сами стенты (разработаны стенты с покрытием), а последними достижениями являются создание рассасывающихся скаффолд Абсорб и бифуркационных стентов. Малотравматичность, доступность и достаточная эффективность этого метода позволили занять ему достойное место среди других методов лечения ИБС и метод обрел самостоятельность.

В современную кардиологическую клинику на оперативное лечение направляют только наиболее тяжелый контингент пациентов с множественными окклюзиями,



диффузным поражением мелких коронарных артерий, когда эндоваскулярная и медикаментозная терапия бесперспективны.

Иначе стоит вопрос при остром нарушении коронарного кровообращения, где прерогативой являются рентгенэндоваскулярные вмешательства. При некоторых формах ОКС коронарное стентирование является «спасительным», так как восстанавливает кровоток по определяющей ишемии коронарной артерии. В этом разделе хирургический метод относится к

**– Толеген Жанылбекович, какова потребность в кардиохирургических операциях в Алматы, растет ли она?**

– На основании анализа, проведенного в странах Европы, в год на 1 миллион населения принято проводить до 1000 операций на открытом сердце, 400 первичных имплантаций электрокардиостимуляторов, 4000 ангиографических исследований, 2000 стентирований. В структуре хирургических вмешательств 70% должны составлять операции рева-

Оказываемый объем кардиохирургических вмешательств значительно меньше требуемого.

С учетом предполагаемого роста населения г. Алматы до 1,6 млн в 2015 г. необходимость в кардиохирургической помощи лишь возрастет.

**– Ремоделирование левого желудочка при ишемической болезни сердца, и множественное шунтирование при поражениях двух-трех-четырёх-пяти-шести сосудов, и коррекция клапанных пороков, и многое другое проводятся казахстанскими кардиохирургами. А почему наши соотечественники все же предпочитают такие операции делать за рубежом?**

– Хирургическое лечение ИБС, ее острых проявлений и клапанных пороков получило в Казахстане достаточное развитие и проводится повсеместно в кардиохирургических центрах республиканского и областного значения.

Достаточно сказать, что в 2013 г. по республике выполнено 8942 операции на открытом сердце с искусственным кровообращением, в том числе при сложных приобретенных и врожденных пороках сердца, а также при осложненных формах ИБС.

Уровень развития кардиохирургической службы в Республике Казахстан позволяет выполнить все виды современных оперативных вмешательств на сердце и сосудах. Я считаю, что квалифицированную помощь можно получить, не выезжая из страны.

**– Ежегодно во время международных форумов «гости» проводят показательные операции – мастер-классы. Насколько они полезны для наших специалистов?**

– Кардио-сосудистая хирургия не может развиваться в отрыве от достижений, ведущих мировых центров. Достичь значимых ре-



Разбор клинического случая с резидентами-кардиохирургами

третьей линии реваскуляризации миокарда. В Городском кардиологическом центре г. Алматы, обладающим значительным опытом по кардиохирургическим методам лечения острого расстройства коронарного кровообращения в РК, количество экстренных, экстренно-отсроченных операций АКШ к стентированию составляет 1:7.

Поэтому результаты коронарной хирургии и рентгенэндоваскулярных методов целесообразно всегда рассматривать с точки зрения комплексной проблемы лечения больных ИБС. Они должны взаимно дополнять друг друга при соблюдении четких показаний к применению каждого из них. Подобный индивидуализированный подход приносит в конечном итоге оптимальные результаты.

скуляризации миокарда, 15% операции на клапанном аппарате сердца, 14% при врожденной патологии.

В сравнении с этой статистикой населению города Алматы необходимо проводить ежегодно 1500 операций на открытом сердце взрослым, 160 – детям, 6000 коронарографий и 2500 стентирований коронарных сосудов.

Так, в городском кардиологическом центре города Алматы в 2013 г. выполнено 250 операций на сосудах сердца, 3500 коронарографий, 1500 стентирований коронарных артерий. В Центре перинатологии и детской кардиохирургии выполнено 174 операции при различных врожденных пороках у детей. Недостаточно проводится операций, выполняемых при приобретенных пороках сердца.

зультатов возможно только при тесном общении, обмене научной информацией и содружестве с коллегами из других стран. Общение проводится в разных формах, в том числе и в формате мастер-классов. Я всегда приветствую такие формы, которые особенно полезны для молодых хирургов – не выезжая из страны ознакомиться с «хирургическими секретами» кардиоангиохирургии. Например, мой личный опыт длительного профессионального общения с такими известными профессорами, как С.Л. Дземешкевич и В.А. Сандриков – специалистами уникального хирургического центра мирового значения НЦХ им. Б.В. Петровского РАМН, сыграл большую роль в моем профессиональном росте.

**– Толеген Жанылбекович, кардиохирурги – это элита медицины. Можно ли среди студентов определить будущих перспективных, талантливых кардиохирургов? Актуален ли для казахстанской кардиохирургии кадровый вопрос?**

– Я формировался в НЦХ им. А.Н. Сызганова как специалист в период бурного развития хирургии Казахстана, учился и работал вместе с теми, кто стоял у истоков развития сердечно-сосудистой хирургии Казахстана – В.С. Сергиевским, В.А. Козловым, С.Д. Джошибаевым, А.К. Измухановым и др. Помню радостные, а больше «не приносящие никакой радости» (А.М. Амосов) дни, когда с раннего утра мы молодые хирурги обкладывали льдом больных для достижения гипотермии или собирали аппарат искусственного кровообращения советского производства, первые операции применения искусственных сосудистых протезов аорты и т.д.

Кардио-сосудистая хирургия является той областью, которая требует повседневного, поэтапного, кропотливого освоения этой специальностью. Для этой про-

фессии не существует возраста, так как она требует непрерывного самообразования, упорства, способности вынести этот тяжелый труд. Кардиохирургия сегодня – это сплав не только профессиональной интуиции, науки, но и техники.

Конечно, к студентам сегодня предъявляются большие требования, которым многие из них соответствуют. Здесь немаловажны убежденность в своем выборе, умение быть твердым, настойчивым и последовательным, высочайшая самодисциплина и организованность – вот необходимые качества для хорошего специалиста. Я также считаю, что прежде чем стать кардио-сосудистым хирургом, надо пройти этап общехирургической подготовки, что придает профессиональную уверенность молодому хирургу.

**– Обратимся к теме детской кардиохирургии в Казахстане. Скажите, пожалуйста, сейчас на каком этапе развития это направление?**

– Врожденные пороки сердца (ВПС) – достаточно распространенная патология среди заболеваний сердечно-сосудистой системы, которая является основной причиной смерти детей первого года жизни при отсутствии адекватного лечения. Лечение врожденных сердечных аномалий возможно только хирургическим путем. Благодаря успехам кардиохирургии стали возможны сложные реконструктивные операции при ранее неоперабельных ВПС.

Данная проблема действительно актуальна. Количество пороков сердца составляет около 1% от родившихся живыми. По РК – это 3000 детей в год. Кардиохирургия детей раннего возраста по праву считается наиболее сложным разделом медицины. К нам на операционный стол попадают маленькие пациенты с врожденными пороками (транспозиция магистральных артерий, легочная атрезия, порок аортального

клапана и др.), где для кровотока нет нормальных условий. В этом случае пациенты к нам поступают по экстренным показаниям (28-30%). Основная масса пациентов попадает в течение первого года жизни.

Сегодня в РК для хирургического лечения ВПС у детей используются все методы, которые есть в мире. Среди них внутрисосудистые вмешательства. Также экстренные, срочные и плановые вмешательства. Кроме того, имеют место этапные и паллиативные хирургические операции при невозможности проведения одномоментных радикальных.

Трудно переоценить значение пренатальной (то есть дородовой) диагностики ВПС. В нашем отделении используется ангиография, компьютерная томография. Сейчас существует возможность предсказать рождение ребенка с ВПС. Для этого каждая женщина должна начиная с 14-й недели беременности проходить ультразвуковое обследование плода.

Сложности в лечении маленьких пациентов появляются в зависимости от их анатомо-физиологических особенностей, которые особенно выражены на первом году жизни и максимально – в периоде новорожденности. При определении оптимальных сроков операции мы на одну чашу весов кладем вред, наносимый пороком сердца организму, а на другую – риск вмешательства, находящийся в обратной зависимости от возраста и веса ребенка.

На сегодняшний день детская кардиохирургия находится на достаточно хорошем уровне развития. Важно подчеркнуть, что эффективное развитие кардиохирургии немыслимо без развития анестезиологии и реаниматологии, а также искусственного кровообращения.

**– Толеген Жанылбекович, спасибо большое за интересную беседу.**

*Беседовала Айгуль Рахметова*



# Ревматическим болезням все возрасты покорны!



По данным медицинской статистики, на сегодняшний день в «рейтинге болезней человечества» заболевания суставов занимают одно из первых мест. Также на первый план выходит большая распространенность и разнообразие этих заболеваний: воспалительных и невоспалительных, метаболических болезней и синдромов, проявляющихся патологией суставов и околосуставных мягких тканей, позвоночника, мышц, хрящей и костей, а также системным поражением соединительной ткани. С каждым годом число людей, нуждающихся в помощи и консультации ревматолога, растет, причем среди пациентов все чаще оказываются не только люди в возрасте, но и совсем молодые. Рассказать о проблемах современной ревматологии мы попросили гостя нашей редакции – заведующую кафедрой ревматологии АГИУВ, врача-ревматолога высшей категории, к.м.н. Ж.Е. Омарбекову.

**– Жазира Есенгельдиевна, в настоящее время наблюдается повышенный интерес к ревматическим заболеваниям. С чем это связано?**

– По прогнозам ВОЗ, количество ревматических заболеваний будет расти. Проблемы опорно-двигательного аппарата очень актуальны во всем мире, в том числе и в Казахстане.

Собственно, ревматические болезни – это целый ряд заболеваний костно-мышечной системы и соединительной ткани. Если отсутствует адекватное лечение, ревматические заболевания приводят к тяжелой инвалидности. Поэтому важность развития ревматологии заключается в социальной значимости этих заболеваний, которые влияют на продолжительность жизни и инвалидность. Интерес к ревматическим болезням объясняется еще и тем, что ими страдают все возрастные группы – дети и подростки, взрослые, пожилые и старики. У каждого человека старше 40 лет вполне возможно обнаружить артроз коленного сустава. При этом человек может себя прекрасно чувствовать и никогда даже не подозревать о заболевании. Ревматоидный артрит – одно из самых серьезных хронических заболеваний. Заметнее всего при этой болезни поражаются суставы, но одновременно от нее страдает практически весь организм. Болезнь связана с иммунной системой, которая, мягко говоря, ведет себя неадекватно, атакуя и разрушая собственный организм. Только ревматоидным артритом в мире, по данным ВОЗ, страдает около 2% населения. Результатом этих заболеваний является постепенная утрата трудоспособности, ранняя инвалидизация лиц трудоспособного возраста и неизбежное снижение качества жизни населения.

**– Какое направление в казахстанской ревматологии наиболее актуально?**

– Государственная Программа развития здравоохранения «Саламатты Қазақстан» на 2011–2015 гг. определила первичную медико-санитарную помощь как приоритетное направление развития здравоохранения в нашем государстве. Для нас ревматологов на сегодняшний день актуальной является подготовка врачей уровня ПМСП. Объясню почему. В 2012 г. издан приказ МЗ РК №885, согласно которому утверждены протоколы диспансеризации больных с хроническими формами заболеваний. То есть пациент при посещении поликлиники изначально контактирует с медсестрой. Затем медсестра, проведя первичное обследование пациента, направляет его к участковому врачу. Участковый врач в свою очередь направляет пациента к узким специалистам, и спустя 2–3 месяца ревматологический больной достигает врача-ревматолога.

Поэтому АГИУВ в настоящее время завершает работу по актуализации рабочих учебных программ для организаций ПМСП. В программах отражены девять направлений для основных, часто встречающихся на уровне ПМСП заболеваний. Из ревматологи-



ческих – это артроз и артриты, часто встречающиеся заболевания, которые также могут лечить терапевты и ВОП.

Если обратиться к опыту зарубежных стран, то 65–70% пациентов обращаются в поликлиники, 10% – в стационары, 5–7% – через экстренную медицинскую помощь. В нашей стране 65% пациентов обращаются в стационары, даже если в этом нет необходимости. Менталитет другой – лишь бы «прокапаться»! Да, трудно, но менталитет наших граждан нужно менять.

И конечно нельзя забывать о солидарной ответственности за свое здоровье.

Поскольку ПМСП является частичным фондодержателем, то в настоящее время в финансировании медицинских услуг акцент перенесен со стационарной медицинской помощи на первичную медико-санитарную помощь.

В планах кафедры – обучение, проведение тренинг-семинаров как в Алматы, так и на выездных циклах в регионах для ревматологов, терапевтов, ВОПовцев. Врачи ПМСП должны уметь диагностировать и лечить на своем уровне, не направляя пациентов в стационары. Особых проблем с установлением диагноза, как правило, не бывает. Просто надо быть более внимательным к нашим пациентам.

#### **– Вы удовлетворены квалификацией врачей первичного звена? Хватает ли специалистов-ревматологов в регионах?**

– Нет, не удовлетворена. Именно поэтому мы и разрабатываем рабочие программы. Из 8 приоритетных заболеваний, 2 – ревматического профиля (остеоартроз и артриты). Группа специалистов, куда вошли эндокринологи, кардиологи, ревматологи и др., будет проводить 2-недельные выездные интегрированные циклы с чтением лекций.

Относительно обеспеченности кадрами – в Костане вообще нет ревматологов, в Атырау и Актау по 2–3 ревматолога. Алматы и Алматинская область испытывает недостаток ревматологов. Хорошо укомплектованы кадрами по ревматологии Шымкент, ВКО, Астана.

#### **– Когда-то бытовало мнение, что ревматология – это ревматические пороки сердца, и в начале XX века в стране было много больных ревматизмом, при котором формировались пороки сердца. А какова ситуация на сегодняшний день?**

– Ревматические пороки сердца по-прежнему сохраняют свою значимость среди клапанных поражений сердца. А мы знаем, что поражение клапанного аппарата сердца – один из важнейших этиологических факторов хронической сердечной недостаточности. Лечение же больных с ХСН занимаются кардиологи, т.е. лечение РПС с недавнего времени – это прерогатива кардиологии, и это связано не только с наличием признаков хронической сердечной недостаточности и аритмий, но и еще с тем, что льготные препараты по ГОБМП на уровне амбулаторно-поликлинической помощи для лечения этих симптомов и антикоагулянтной терапии после хирургической коррекции порока, выписываются именно кардиологами.

#### **– Какие факторы риска приводят к развитию ревматических заболеваний?**

– Проблемы опорно-двигательного аппарата очень рас-

пространены у людей во всем мире. Здесь имеется целый ряд факторов риска: лишний вес, инфекционные заболевания, вирусы, нерациональное применение гормональных лекарственных средств, злоупотребление инсоляцией, ожирение, курение, травмы, и, конечно же, малоподвижный образ жизни. Суставный аппарат современного человека довольно остро реагирует на ревматические заболевания. К сожалению, многие не спешат обращаться за помощью к специалисту, занимаются зачастую самолечением, в результате чего болезнь прогрессирует и переходит в хроническую или осложненную форму.

#### **– Как противостоять возникновению ревматических заболеваний?**

– Многих тяжелых заболеваний можно избежать, если быть внимательным к своему здоровью. Если говорить об артрозе, то это ответ наших суставов на то, что мы делали всю жизнь. Если человек всю жизнь «копил» свой вес, суставы «устали» носить этот избыточный вес – хрустят, «скрипят», человек не может сесть/встать, порой элементарно обслужить себя.

В тяжелой стадии трудно помочь такому пациенту, следовательно, необходимы профилактические меры – прежде всего, соблюдать рекомендации по здоровому образу жизни: рациональное сбалансированное питание, двигательная активность и профилактика инфекционных и неинфекционных заболеваний. И, конечно, коррекция веса! В последнее время возросло количество детей с дисплазией соединительной ткани.

#### **– В связи с чем?**

– Дисплазия соединительной ткани – это не заболевание, это особенность соединительной ткани, при которой наблюдается гипермобильный синдром. У детей, рожденных в 1993–2000 гг., наблюдается диспластика. Это, как правило, высокие, не набирающие свой вес, со сколиозом, плоскостопием, миопией, пролапсом митрального клапана, опущением почек дети. Эти дети чаще подвержены развитию ревматического заболевания, в том числе и раннего вторичного остеоартроза.

К сожалению, дисплазию активно лечить невозможно. Возможна лишь профилактика – щадящие физические нагрузки, полноценное питание, правильно подобранная обувь (ни в коем случае не «балетки»).

#### **– Но к дисплазии могут привести и родовые травмы?**

– Да, дисплазия тазобедренного сустава характерна для детей с тазовым предлежанием. В этом случае, главное – ранняя диагностика врожденной дисплазии соединительной ткани и своевременная коррекция, назначенная ортопедом.

#### **– Есть ли риск, что у девочки с дисплазией впоследствии родится ребенок-диспластик?**

– В настоящее время активно ведутся научные исследования в этом направлении. Генетические дефекты соединительной ткани, так называемый синдром Элерса-Данло, успешно корректируются. Но вполне возможно, что дисплазия может передаваться по наследству.

**– Почему СКВ чаще поражает женщин, а анкилозирующий спондилоартрит (болезнь Бехтерева) мужчин?**

– Системная красная волчанка – это тяжелое аутоиммунное заболевание, в основе которого лежит сбой в иммунной системе. То есть наблюдается неадекватный гуморальный иммунный ответ, обусловленный секрецией В-лимфоцитами и плазматическими клетками специфичных для антигена антител. Действительно, среди больных СКВ девять из десяти – женщины, причем у половины из них первые симптомы заболевания появляются между 15 и 25 годами. Почему чаще у женщин? Если говорить о патогенезе, то наблюдается сбой со стороны и гормонального статуса.

Что касается болезни Бехтерева, то сейчас и среди женщин встречается определенная форма этого тяжелого заболевания. Если для мужчин характерна область поражения пояснично-крестцового отдела позвоночника, то для женщин – шейно-грудной отдел.

**– Какие ревматические заболевания распространены у детей? С чем это связано?**

– Ювенильный ревматоидный артрит. Этиология неизвестна, тем и коварны аутоиммунные заболевания, что причины неизвестны, но пусковым фактором могут быть вирусные и бактериальные инфекции, вакцинация, неблагоприятное течение беременности матери и т.д.

**– Пациенты вашего профиля длительно принимают традиционные НПВП. Какие НПВП наиболее безопасны, менее агрессивны?**

– При болевых синдромах обязательно назначают НПВП, но врач должен обязательно учитывать наличие коморбидного состояния у больного и взвешивать «пользу-риск». При наличии гастропатий необходимо назначать селективные НПВС.

*Селективные ингибиторы ЦОГ-2 являются основным классом лекарственных средств, используемых в терапии ревматических заболеваний. По противовоспалительной и анальгезирующей активности они не уступают как традиционным, так и специфическим («высокоселективным») ингибиторам ЦОГ-2, превосходя их по степени безопасности использования и наименьшему числу побочных эффектов. Высокоселективные ингибиторы ЦОГ-2 эффективны и доступны для терапии широкого спектра ревматических заболеваний, удобны в использовании (прием 1 раз в сутки).*

**– Сегодня много спорят о хондропротекторах. Ваше отношение к ним?**

– При 1–2 стадиях артрозахондропротекторы нужно назначать, и их эффективность подтверждена многочисленными рандомизированными исследованиями за рубежом.

Если наблюдается одностороннее поражение сустава, например коленный гонартроз, для профилактики необходимо принимать хондропротекторы с целью исключения поражения сустава с симметричной стороны.

Я рекомендую хондропротекторы как для монотерапии, так и в составе комплексного лечения на срок не менее 6 месяцев.

**– Пожилые люди часто считают болезни суставов неизбежным спутником возраста, в большинстве случаев страдают остеопорозом. Как распознать остеопороз на ранних стадиях?**

– Остеопороз – это «тихая» эпидемия XX века. Задуматься об остеопорозе следует в период постменопаузы, когда происходит снижение секреции половых гормонов, что в свою очередь приводит к нарушению кальциевого обмена, сопровождающегося уменьшением плотности костной ткани. В этом случае проводят гормон-заместительную терапию.

У пожилых остеопороз развивается вследствие снижения всасываемости кальция в кишечнике, замедлением образования витамина D в коже из провитамина D. Им можно порекомендовать препараты, содержащие кальций и витамин D.

Но есть еще остеопороз глюкокортикоидный, индуцированный повышением продукции гормонов надпочечниками или возникший при введении синтетических аналогов гормонов, применяемых длительно для лечения определенных заболеваний. Гормональные препараты провоцируют остеопороз.

Для верификации остеопороза необходимо определить уровень кальция, фосфора и активность щелочной фосфатазы в крови; для скрининга – пройти денситометрию. Наиболее адекватным и информативным методом диагностики при остеопорозе является двухэнергетическая рентгеновская абсорбциометрия, позволяющая измерять содержание костного минерала в любом участке скелета, а также определять содержание солей кальция, жира и мышечной массы во всем организме.

**– Сейчас на вооружении у ревматологов имеются генно-инженерно-биологические препараты (ГИБП). Что это за препараты и можно ли добиться излечения или стойкой ремиссии ревматических заболеваний с помощью ГИБП?**

– В последнее десятилетие в ревматологии произошли существенные изменения, связанные в первую очередь с активным внедрением в клиническую практику генно-инженерных биологических препаратов, действие которых направлено на специфические компоненты патогенеза ревматических заболеваний. ГИБП, блокируя фактор некроза опухоли-альфа или взаимодействуя с клеточными рецепторами В-лимфоцитов, вызывают подавление иммуновоспалительного процесса и, следовательно, снижают активность заболевания. Данные препараты действительно очень эффективны, применяются в случаях, когда базисные препараты «не работают». В Казахстане они применяются с 2006 г. Конечно, как и у всех препаратов, для этой группы есть свои противопоказания и побочные эффекты. Поэтому врач, назначая ГИБП должен не только проводить тщательный отбор больных в строгом соответствии с показаниями; но и проявлять крайнюю осторожность при решении вопроса о лечении ГИБП у больных с повышенной восприимчивостью к инфекциям, с хронической инфекцией или наличием в анамнезе рецидивирующих инфекций.

У нас имеется 2-летний опыт лечения СКВ генно-инженерным препаратом, специально разработанным для лечения этой патологии (впервые за 50 лет). Препарат



создан на основе моноклональных антител, специфически блокирующих В-лимфоцит-стимулирующий белок (BLyS). Результаты хорошие, но о полном излечении говорить рано. Длительная устойчивая ремиссия имеет место.

Повторюсь, препараты очень эффективные, но у них есть существенный недостаток – они очень дорогие!

**– Если пациент располагает материальными возможностями и хочет получить «достойное» лечение ГИБП, минув базисную терапию?**

– Врач не должен идти на поводу у пациента, он должен полгода продержат больного на базисной терапии.

20% больных ревматоидным артритом нуждаются в этой группе препаратов, и откровенно отметить, что один из этих препаратов вошел в ГОБМП. Препарат производится в удобной для пациента лекарственной форме, что делает возможным его применение в домашних условиях. Так как стоимость 1 упаковки составляет 205 тыс. тенге, количество больных по ГОБМП ограничено.

**– Какие методы ранней диагностики внедрены в отечественную ревматологическую практику?**

– На сегодняшний день у нас появилась возможность определения антител к цитруллинированному пептиду (anti-CCP). По статистике заболеваемость артритом увеличилась, но это обусловлено тем, что увеличилась ранняя выявляемость, и соответственно ранняя агрессивная терапия. Раньше мы осторожничали, например, назначали метотрексат в дозе 7,5 мг (3 таблетки), а теперь мы стартуем с 15 мг, пролонгируем поддерживающую терапию, и соответственно приостанавливаем прогрессирование заболевания. Эти рекомендации прописаны в новых протоколах лечения.

**– Подагрой страдают обычно люди среднего возраста. Возможно ли предотвратить это заболевание?**

– Конечно на первом месте – это соблюдение диеты, с исключением продуктов, богатых пуриновыми основаниями (белковая пища, шпинат и др.). Необходимо исключить из рациона спиртное, пиво, концентрированные бульоны и лучше употреблять диетическое нежирное мясо в умеренных количествах. Я предпочтение отдаю конине.

Если говорить о медикаментозном лечении, то при хронической форме используется препарат, который подавляет образование так называемых пуринов. Чем чаще происходят атаки острой подагры, тем быстрее она перейдет в хроническую форму. А эта форма очень часто дает осложнение на почки и ведет к развитию хронической почечной недостаточности.

В настоящее время разрабатываются новые препараты для лечения хронической формы подагры, осложненной почечной недостаточностью. Их действие направлено на подщелачивание мочи, что в свою очередь создает неблагоприятную среду для кристаллизации солей, формирующих камни (оксалат кальция, фосфат кальция и мочевая кислота).

**– При заболеваниях опорно-двигательного аппарата больные обращаются к неврологам, травматологам-ортопедам, хирургам. И многие пациенты даже не предполагают, что им необходима помощь ревматолога. Проконсультируйте, пожалуйста.**

– Для меня это болезненный вопрос. В отношении диагностики анкилозирующего спондилоартрита. Больные иногда долгое время, годами «засиживаются» у неврологов и попадают к нам, будучи глубокими инвалидами. Почему так происходит? Основным симптомом болезни Бехтерева является боль в спине, в поясничной области позвоночника. И выставляется первоначальный диагноз – остеохондроз. Хотелось бы, чтобы коллеги-неврологи задумались: если болевой синдром упорный, если имеет место типичное поражение позвоночника, если наблюдаются изменения показателей крови, то необходимо направить такого больного на консультацию к ревматологу для ранней диагностики и выявления возможной болезни Бехтерева. Обследование МРТ сакроилеальной области пояснично-крестцового отдела позвоночника с эффектом подавления жира позволяет на ранних стадиях верифицировать болезнь Бехтерева.

Остеоартрозы 1–2 стадии лечатся амбулаторно. И эти стадии должны лечить не только ревматологи, но и врачи общей практики и терапевты. И совершенно незачем направлять пациентов с этой стадией болезни на стационарное лечение. При 3-й ближе к 4-й стадии, конечно, нужна помощь травматолога для решения вопроса своевременного эндопротезирования.

После перенесенных травм (переломов и пр.) необходима разработка суставов, для исключения в последующем развития остеоартрозов. Вторичные артрозы сложнее лечить!

До сих пор многие больные с острым подагрическим артритом (воспаление плюснефалангового сустава большого пальца стопы) обращаются к хирургу. Хирург в свою очередь его вскрывает, что категорически противопоказано, так как подагрический приступ нелеченного артрита самостоятельно проходит через неделю, а леченный – через 2–3 дня. Ревматические болезни коварны и часто возникают неожиданно. Только квалифицированная консультация ревматолога, своевременная диагностика и адекватное лечение могут приостановить эти заболевания.

**– Подскажите, пожалуйста, где можно пройти комплексное обследование, получить квалифицированную консультацию ревматолога и высокоспециализированную медицинскую помощь?**

– Комплексное обследование, квалифицированную консультацию ревматолога и хорошее реабилитационное лечение население может получить в «Институте болезней суставов», а в тяжелых случаях, когда требуется дифференциальная диагностика и оказание экстренной помощи лечение можно получить в круглосуточном стационаре Городского ревматологического центра.

**– Большое спасибо за интересную беседу.**

Беседовала Айгуль Рахметова



# I ЕВРАЗИЙСКИЙ СЪЕЗД ТЕРАПЕВТОВ И VI КОНГРЕСС КАРДИОЛОГОВ РЕСПУБЛИКИ КАЗАХСТАН



## Глубокоуважаемые коллеги!

Имеем честь сообщить Вам, что в соответствии с Планом основных организационных мероприятий Министерства здравоохранения РК на 2014 год, **3-6 июня 2014 года в г. Алматы состоится I Евразийский Съезд Терапевтов и VI Конгресс Кардиологов Республики Казахстан.**

### Организаторы:

- Министерство Здравоохранения Республики Казахстан
- РГП на ПХВ «НИИ Кардиологии и Внутренних болезней» МЗ РК
- Евразийская Ассоциация терапевтов
- Ассоциация терапевтов Республики Казахстан
- Ассоциация кардиологов Республики Казахстан

### Тематика I Евразийского Съезда терапевтов, VI Конгресса кардиологов Республики Казахстан:

- Вопросы организации терапевтической и кардиологической службы.
- Новые медицинские технологии в диагностике, лечении и профилактике терапевтических заболеваний.
- Новые подходы к диагностике, терапии и профилактике основных сердечно-сосудистых заболеваний.
- Оказание лечебно-диагностической помощи на уровне ПМСП.
- Актуальные вопросы аллергологии, иммунологии и пульмонологии.
- Актуальные вопросы гастроэнтерологии и гепатологии.
- Актуальные вопросы нефрологии.
- Актуальные вопросы ревматологии.
- Актуальные вопросы эндокринологии.
- Проблемы реабилитации и профилактики основных кардиологических и терапевтических заболеваний.
- Инновации в лабораторной и функциональной диагностике.

### Мероприятия в рамках конференции:

- Лекции ведущих специалистов Казахстана и зарубежных стран.
- Проведение мастер-классов ведущих специалистов Казахстана и зарубежных стран по основным проблемам терапии и кардиологии (с выдачей сертификата).
- Секционные научные заседания.
- Конкурс молодых ученых.
- Стендовая сессия.

### Место проведения конференции:

г. Алматы, отель «**RIXOS**», проспект Сейфуллина, 506/99.

### Формы участия:

- Устный доклад и публикация тезисов в материалах конференции.
- Стендовый доклад и публикация тезисов в материалах конференции.
- Публикация тезисов в материалах конференции.
- Конкурс молодых ученых.
- Для подачи тезиса необходимо перейти на: <http://kzcardio.org/congress/2014.html>
- Для регистрации необходимо перейти на: <http://kzcardio.org/congress/2014.html>

**Информация о I Евразийском Съезде Терапевтов и Конгресса Кардиологов Республики Казахстан размещена на сайте ОО «Ассоциация кардиологов»**

**[www.kzcardio.org](http://www.kzcardio.org)**

### Контактная информация:

#### Адрес и контактные телефоны Оргкомитета:

**Почтовый адрес:** 050000, г. Алматы, ул. Айтеке би, 120, НИИ Кардиологии и Внутренних болезней, каб. 211, оргкомитет.

**Контактное лицо:** ответственный секретарь – Жарылкасынова Раушан Каналбековна, координатор по БСК НИИ К и ВБ

**Телефон: рабочий:** 8(727) 233-00-52; **мобильный:** 8701-725-72-29; **Факс:** 8(727) 279-98-38;

**Электронный адрес:** [org-comitet@ncvb.kz](mailto:org-comitet@ncvb.kz)

# Выбор метаболической терапии при лечении больных с ишемической болезнью сердца



Нетьяженко В.З., Мальчевская Т.И.,  
Мишанич Г.И., Залевская Т.Д., Машкевич А.Г.  
Национальный медицинский университет имени А.А. Богомольца, г. Киев

**Лечение ишемической болезни сердца (ИБС) продолжительное время рассматривалось с позиций улучшения кардиогемодинамики. Известно, что патогенетически обусловленное действие традиционных лечебных средств направлено на снижение потребности миокарда в кислороде или на увеличение поступления кислорода в кардиомиоцит. Препараты, которые влияют на гемодинамические параметры, эффективны, когда речь идет о профилактике приступов стенокардии, но фактически не защищают клетку миокарда от ишемических изменений.**

Вот почему в последние десятилетия научный поиск фармакологов, фармацевтов и клиницистов был направлен на синтез, создание и внедрение в медицинскую практику кардиопротекторов – средств, которые успешно устраняют нарушение клеточного метаболизма, ионного гомеостаза и функций мембран кардиомиоцитов, предупреждая развитие необратимых процессов в миокарде. И на сегодняшний день метаболическая терапия полноправно заняла ведущее место в схемах лечения сердечно-сосудистой патологии, войдя в международные рекомендации [1–4].

Возникновение метаболического подхода в лечении ИБС традиционно связывают с глюкозо-инсулино-калиевой смесью (ГИК), которую в 1962 году D. Sodi-Pallaris и соавт. впервые применили в нерандомизированном исследовании и показали, что ГИК положительно влияет на динамику ЭКГ при остром инфаркте миокарда, улучшает раннюю выживаемость. В последующих исследованиях было продемон-

стрировано, что ГИК, как и никотиновая кислота, снижает высвобождение свободных жирных кислот (СЖК) адипозитами, а это, в свою очередь, способствует снижению концентрации СЖК в зоне ишемизированного миокарда. Полученные данные позволили сделать вывод о том, что, блокируя окисление СЖК, можно достичь значительной активации окисления глюкозы. Именно такой фармакологический подход получил наибольшее распространение в метаболической терапии ИБС и стабильной стенокардии напряжения. Вот почему оптимальным эффектом метаболической терапии считают улучшение эффективности поглощения кислорода миокардом в условиях ишемии [7, 14, 16, 18].

Арсенал медикаментозных средств с признанным метаболическим действием из года в год пополняется. В кардиологической практике широко применяются препараты с метаболическим действием, среди которых признаны такие, как триметазидин, ранолазин, Тиотриазолин, L-карнитин,

милдронат, мексикор, кверцетин, кардонат, а в неврологической – актовегин, мексидол, ноотропил, инстенон, тиоцетам, с присущей им наибольшей тропностью к миокарду или нервной ткани. Большинство средств прошли сравнительные исследования и подтвердили свою клиническую эффективность. Положительными свойствами метаболических средств являются полное отсутствие нежелательных гемодинамических влияний, хорошая переносимость пациентами всех возрастных групп, направленность влияния на глубинные метаболические механизмы развития ишемии и кардиоцитопroteкции. Рациональное образование и использование энергии является ключевым моментом в развитии кардиальной патологии, а средства метаболической направленности повышают стойкость тканей к гипоксии и последствиям реперфузии. В последнее время метаболическая терапия стала одним из направлений в лечении коронарогенной сердечной недостаточности [5, 6].



Неопровержимые доводы фармакологической защиты миокарда при синдроме ишемии – реперфузии нашли свое отображение в рекомендациях Европейского общества кардиологов – ЕОК (2006) относительно назначения метаболической терапии больным со стабильной стенокардией. В частности, ЕОК рекомендовало для уменьшения выраженности симптомов и проявлений ишемии применять по возможности метаболические средства (триметазидин, ранолазин) (класс Пв) как дополнительную терапию или при непереносимости основной терапии.

Ишемические и реперфузионные синдромы как частые спутники ишемической болезни сердца при атеросклеротическом поражении сосудов и собственно ишемия миокарда характеризуются недостаточным обеспечением тканей кислородом, истощением запасов АТФ и креатинфосфата в кардиомиоците, переключением гликолиза с аэробного на анаэробный путь, усилением внутриклеточного ацидоза, дисфункцией ионных насосных каналов, повышением уровней натрия, кальция, снижением уровней калия в цитоплазме кардиомиоцитов. Разбалансированность окислительно-восстановительных процессов в митохондриях приводит к неограниченному образованию свободных радикалов и других агрессивных факторов, которые не только повреждают клеточную мембрану кардиомиоцита, но и инициируют апоптоз [7, 14, 15, 17, 18]. Нарушение процессов микроциркуляции, активация системы фагоцитирующих мононуклеаров, Т-лимфоцитов и лейкоцитов со структурным поражением левого желудочка – вот неполный перечень многогранности ишемических проявлений.

С учетом разносторонности патогенетических механизмов формирования, прогрессирования ишемической болезни сердца как наиболее распростра-

ненного заболевания и разнообразных механизмов защиты миокарда классификация медикаментозных средств с кардиопротекторными свойствами является несколько условной. Так, среди двух широко используемых групп препаратов с кардиопротекторным эффектом выделяют препараты прямого действия, которые непосредственно уменьшают выраженность влияния патогенных факторов на кардиомиоцит, и непрямого действия, которые уменьшают нагрузку на сердечную мышцу. Эффект прямых кардиопротекторов обусловлен местным влиянием на метаболизм непосредственно в кардиомиоцитах, стабилизацией клеточных мембран, расширением коронарных сосудов и центральным влиянием на активность нервных центров, которые регулируют сосудистый тонус [7]. К кардиопротекторам с прямым действием относятся и Тиотриазолин – препарат, который является классическим антиоксидантом. Влияя на энергетические процессы миокарда, он уменьшает потребность миокарда в кислороде. Кроме того, он стабилизирует мембрану кардиомиоцитов, обладает антиаритмическим эффектом, имеет выраженную анаболическую способность.

В условиях гипоперфузии миокарда Тиотриазолин эффективно устраняет дисбаланс в системе адениновых нуклеотидов АТФ – АДФ – АМФ, предотвращает быстрое истощение энергетических ресурсов клеток и переход их метаболизма на энергетически менее выгодный анаэробный путь окисления глюкозы.

Пониженный уровень креатинфосфокиназы при лечении больных со стабильной стенокардией отображает его положительное влияние на энергетический обмен и стабилизацию мембран кардиомиоцитов. В условиях тканевой гипоксии Тиотриазолин способен снижать уровень молочной кислоты в

цикле Кребса, а также повышать содержание пировиноградной и яблочной кислот.

Экспериментально установлена способность Тиотриазолина уменьшать на 42% зону ишемии и некроза миокарда, что статистически достоверно было выше, чем при применении карнитина хлорида как признанного антиоксиданта, и это положительно влияло на показатели ишемического повреждения миокарда.

Кардиопротекторный эффект Тиотриазолина реализовался путем влияния на ишемические изменения биоэнергетического обмена в миокарде, что сопровождалось ростом уровня эндогенного гликогена и уменьшением уровня свободных жирных кислот, что было воспроизведено на животных моделях.

В последнее время показано, что антиангинозное действие свойственно метаболическим препаратам – триметазидину, ранолазину, L-карнитину и препарату Тиотриазолину.

Многочисленные работы посвящены изучению препарата Тиотриазолин у больных со стабильной стенокардией. Анализ исследований показал, что препарат включали в комплекс метаболической терапии в лечении больных со стабильной стенокардией I–IV ФК и с выраженными ЭКГ-признаками ишемии, постинфарктным кардиосклерозом у лиц преклонного возраста. Если триметазидин существенно не влиял на показатели кардиогемодинамики, статистически достоверно не изменял уровень систолического АД и частоту сердечных сокращений, то при лечении Тиотриазолином больных с постинфарктным кардиосклерозом было установлено улучшение как систолической, так и диастолической функции левого желудочка [10, 11, 13, 15]. Установлено, что комплексная терапия больных с постинфарктной стенокардией при использовании нитросорбида, фенигидина и Тиотриазолина



положительно влияет на внутрисердечную гемодинамику не только благодаря снижению преднагрузки (нитросорбид), постнагрузки (фенигидин), но и путем повышения инотропной функции сердца посредством кардиопротекторного действия Тиотриазолина как средства метаболической коррекции ишемизированного миокарда.

В работах, посвященных применению Тиотриазолина у больных с ИБС независимо от функционального класса стенокардии в сочетании с гипертонической болезнью, показано благоприятное влияние препарата на течение заболевания. Отмечено уменьшение выраженности болевого синдрома и восстановление сердечного ритма у этой группы больных. У больных со стенокардией уменьшалось количество ангинозных приступов, увеличивалась толерантность к физическим нагрузкам и уменьшалась гиперлипидемия [7, 9, 12].

Интересным для нас оказалась экстраполяция механизма действия Тиотриазолина относительно других кардиопротекторов. Одним из таких препаратов считается триметазидин, который рассматривается как эталонный кардиопротектор, внесенный ЕОК в рекомендации по лечению стабильной стенокардии (2006). Известно, что Тиотриазолин в условиях гипоксии уменьшает зону некроза и степень деструктивных изменений в миокарде. Тиотриазолин, как и триметазидин, является препаратом метаболического действия: оба препарата нормализуют нарушение энергетического обмена.

Благодаря уникальной структуре молекулы Тиотриазолин имеет свойства как прямого, так и непрямого кардиопротектора, то есть действует непосредственно как метаболический препарат, нормализуя энергетические процессы в кардиомиоците, и опосредованно: обладает анти-

агрегантным и метаболическим эффектом, снижая тем самым нагрузку на миокард [19].

Несмотря на большой арсенал медикаментозных средств в лечении стенокардии, широко масштабными исследованиями (TRIMPOL II, 2000; TRIKET, 2000) установлено, что 66% больных со стенокардией оценивают качество своей жизни как неудовлетворительное, плохое, и лишь 17% больных не ощущают ангинозных болей. В связи с этим определение и оценка качества жизни у больных с ИБС также стали предметом нашего исследования.

Цель и задачи исследования: основной целью данного исследования была оценка эффективности и переносимости препарата Тиотриазолин в таблетках производства фармацевтической корпорации «Артериум» по сравнению с препаратом триметазидин у пациентов с диагнозом ИБС: стабильная стенокардия напряжения II–III ФК. Клиническое исследование проводилось как открытое и выполнялось согласно требованиям, которые предъявляются Государственным фармакологическим центром МЗ Украины ко II фазе клинических испытаний.

### Материалы и методика исследования

В исследование были включены 90 больных – 56 мужчин и 34 женщины в возрасте 40–70 лет (средний возраст –  $63,1 \pm 2,0$  года) с диагнозом ИБС: стабильная стенокардия напряжения II–III ФК. Диагноз устанавливался на основании данных анамнеза, клинического и лабораторного обследований, соответствующих изменений на ЭКГ, ЭхоКГ, тредмил-теста. Обследуемые пациенты были разделены методом случайного распределения на 2 группы: в 1-й группе больным назначалась базисная терапия+Тиотриазолин 100 мг по 2 таблетки 3 раза в сутки в течение 30 дней, во 2-й группе

пациентам дополнительно к базисной терапии назначался оригинальный триметазидин 20 мг 3 раза в сутки в течение 30 дней. Продолжительность лечения – 5 недель, продолжительность наблюдения – 6 недель. Все пациенты находились на стационарном лечении в кардиологическом отделении Железнодорожной больницы №2 ст. Киев.

Всем пациентам проводилось общеклиническое обследование, определялись биохимические показатели: активность трансаминаз и МВ-фракции КФК, уровни билирубина, липидов, креатинина, общего холестерина, триглицеридов, глюкозы крови, калия, натрия и С-реактивного белка. Учитывались особенности течения основного заболевания, включая оценку болевого синдрома и частоту возникновения нарушений сердечного ритма.

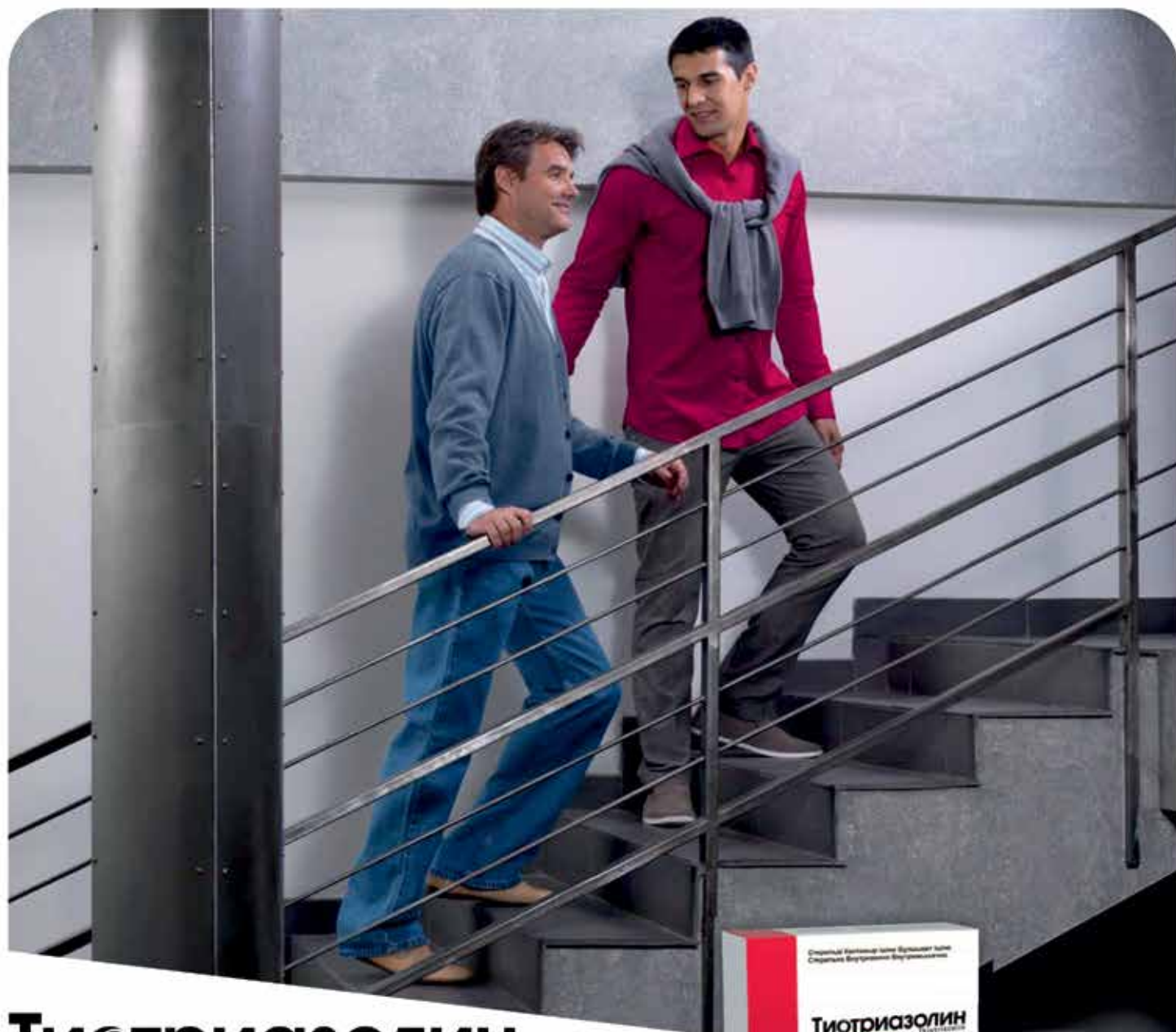
Оценивались основные показатели ЭКГ и суточного мониторингирования ЭКГ, а именно продолжительность интервалов PQ, QRS и QT, при отсутствии противопоказаний проводился тредмил-тест.

Статистическая обработка результатов проводилась с использованием пакета программ Excel (данные приведены в виде  $M \pm m$ ). Достоверность расхождений показателей оценивали с помощью парного t-критерия Стьюдента.

Критерии эффективности оценивались на основании уменьшения числа эпизодов болевой и безболевой ишемии миокарда по данным суточного мониторингирования ЭКГ, увеличения толерантности к физической нагрузке по данным тредмил-теста, нормализации лабораторных показателей.

Показатели эффективности метаболической терапии:

- увеличение продолжительности выполняемой нагрузки при проведении тредмил-теста до появления депрессии сегмента



# Тиотриазолин -

## поддержка при ишемической болезни сердца и хронических гепатитах



### Показания к применению

В составе комплексной терапии:  
- ишемическая болезнь сердца: стенокардия, инфаркт миокарда, постинфарктный кардиосклероз;  
- сердечная аритмия;  
- хронические гепатиты различной этиологии (в т.ч. алкогольный гепатит);  
- цирроз печени различной этиологии.

### Способ применения и дозы:

#### Раствор для инъекций

Взрослым при остром инфаркте миокарда, хроническом гепатите с выраженной активностью процесса Тиотриазолин в первые 5 дней вводят внутримышечно по 2 мл 2,5% раствора 2-3 раза в день (2-3 раза по 50 мг), или внутривенно медленно, со скоростью 2 мл/мин струей по 4 мл 2,5% раствора (100 мг) 1 раз в день, или капельно со скоростью 20-30 капель в минуту (1 ампулу 2,5% раствора разводят в 150-250 мл физиологического раствора). С шестого по двадцатый день терапии назначают Тиотриазолин в таблетках (по 100-200 мг 3 раза в день). При стенокардии напряжения и покоя и постинфарктном кардиосклерозе, хроническом гепатите минимальной и умеренной степени активности, Тиотриазолин вводят внутримышечно по 1 мл 2,5% раствора 3 раза в день. Курс лечения - 20-30 дней.

### Таблетки

При заболеваниях печени, при стенокардии напряжения и покоя, инфаркте миокарда, постинфарктном кардиосклерозе назначают по 1-2 таблетки 3-4 раза в день на протяжении 20-30 дней. Максимальная разовая доза 0,2 г (2 таблетки), максимальная суточная доза 0,6 г (6 таблеток). При нарушении сердечного ритма - по 1-2 таблетки внутрь или под язык 3 раза в сутки. Длительность курса лечения определяется врачом индивидуально в зависимости от тяжести и особенностей течения заболевания.

### Побочные действия

- аллергические реакции: зуд, гиперемия кожи, кожная сыпь (уртикария, папулезная, мелкоочаговая, пятнистая).  
Редко:  
- общая слабость, головокружение, шум в ушах;  
- тахикардия;  
- сухость во рту, тошнота, рвота, вздутие живота.  
В единичных случаях:  
- крапивница, ангионевротический отек и анафилактический шок;  
- артериальная гипертензия;  
- одышка и удушье.

### Противопоказания

- повышенная чувствительность к компонентам препарата;  
- острая почечная недостаточность.

- беременность и период лактации;  
- детский возраст до 12 лет.

### Лекарственные взаимодействия

Не установлены.

### Особые указания

Тиотриазолин, как кардиопротекторный препарат, можно применять в комбинации с базисными средствами терапии ишемической болезни сердца. Как гепатопротекторное средство может сочетаться с назначением традиционных методов лечения гепатитов соответствующей этиологии. Особенности влияния лекарственного средства на способность управлять транспортным средством или потенциально опасными механизмами не изучались.

### Условия отпуска из аптек

По рецепту.

### Лекарственная форма

Раствор для инъекций, 2,5% 4 мл №10 ампул.  
Таблетки 0,1 г №50.

### ПЕРЕД НАЗНАЧЕНИЕМ И ПРИМЕНЕНИЕМ ИЗУЧИТЕ ИНСТРУКЦИЮ

РК - АС - 5 №016847 от 26 ноября 2010 года

РК - АС - 5 №015842 от 21 апреля 2010 года

### Разрешение

№3406 от 31.05.2012 до 21.04.2015

Ближе к людям





ST $\geq$ 1 мм до окончания курса лечения;

- уменьшение частоты и выраженности ангинозных приступов;
- увеличение толерантности к физическим нагрузкам;
- уменьшение количества эпизодов ишемии и количества приемов нитроглицерина за неделю до окончания курса лечения;
- уменьшение количества эпизодов ишемии и суммарной продолжительности эпизодов ишемии за сутки по данным суточного мониторирования ЭКГ;
- ограничение и уменьшение зоны некроза;
- уменьшение частоты аритмий;
- снижение функционального класса сердечной недостаточности;
- увеличение выживаемости больных.

### Результаты исследований и их обсуждение

Клиническое исследование показало, что Тиотриазолин улучшал функцию левого желудочка, что является важной детерминантой повышения качества жизни и улучшения ближайшего и отдаленного прогноза больных со стабильной стенокардией напряжения II–III ФК. Тем не менее это проявлялось тенденцией к уменьшению как систолического, так и диастолического размера левого желудочка, увеличением фракции выброса.

Во время клинических исследований доказана безопасность использования пероральной формы Тиотриазолина. Использование его целесообразно у пациентов со стабильной стенокардией напряжения II–III ФК на фоне современной базисной терапии, которая включает использование нитратов,  $\beta$ -адреноблокаторов, антагонистов кальция, дезагрегантов, ингибиторов АПФ, диуретиков.

Эффективность препаратов оценивали по результатам суточного мониторирования ЭКГ и двойного тредмил-теста перед лечением и после 30 суток лечения.

Анализ полученных результатов показал, что в обеих группах наблюдалась положительная динамика течения ИБС. Так, в обеих группах было отмечено более быстрое регрессирование болевого синдрома, к 5-му дню пребывания в стационаре болевой синдром наблюдался только у 4 пациентов 1-й и 2-й групп. К 10-му дню ни у одного пациента, который получал терапию, болевой синдром не был отмечен.

В обеих группах после проведенной терапии Тиотриазолином и триметазидином соответственно была зарегистрирована достоверно меньшая частота желудочковых экстрасистол как проявление уменьшения электрической нестабильности миокарда.

В группе Тиотриазолина было отмечено уменьшение частоты желудочковых и суправентрикулярных экстрасистол, что свидетельствует о значительном улучшении электрофизиологических характеристик миокарда.

По данным тредмил-тестов в начале лечения и после 30 суток было выявлено значительное достоверное увеличение продолжительности физической нагрузки до появления ангинозной боли (с  $6,63 \pm 1,20$  мин. до  $9,32 \pm 0,15$  мин. в 1-й группе и с  $6,4 \pm 0,4$  мин. до  $10,71 \pm 0,11$  мин. во 2-й). К тому же достоверно увеличилось время физической нагрузки до появления стойкой депрессии сегмента ST в обеих группах, что свидетельствовало об улучшении как электрофизиологических свойств миокарда, так и его антиишемической стойкости. При сравнении эффективности терапии Тиотриазолином и триметазидином не была выявлена достоверная разница между двумя группами. Оба препарата одинаково положительно влияли

на течение ИБС: стабильной стенокардии напряжения II–III ФК.

Анализ динамики лабораторных данных не выявил отрицательного влияния препаратов в обеих исследуемых группах на показатели общего анализа крови и мочи. Достоверно не изменялись уровни трансаминаз и показатели липидного спектра крови, что свидетельствует об отсутствии отрицательного влияния на состояние печени и почек.

Отсутствие нежелательной динамики лабораторных показателей свидетельствует о безопасности курсового лечения сравниваемыми препаратами.

### Сравнительная характеристика переносимости и побочных явлений при приеме Тиотриазолина и триметазидина

Сравнительная оценка переносимости препаратов проведена на основании анализа данных объективного обследования и субъективных ощущений, которые сообщались пациентами, результатов проведенного ЭКГ и суточного мониторирования ЭКГ. Ни у одного пациента на фоне приема препаратов не возникло аллергических реакций, тошноты, бронхообструктивного синдрома и других побочных явлений, которые бы потребовали отмены препарата. По данным тредмил-тестов в начале лечения и на 30-е сутки лечения было выявлено достоверное увеличение продолжительности физической нагрузки до появления ангинозной боли. К тому же достоверно увеличилось время физической нагрузки в обеих исследуемых группах, что свидетельствует об улучшении как электрофизиологических свойств миокарда, так и его антиишемической стойкости. Переносимость обоих препаратов оценена как хорошая.

### Выводы

Применение Тиотриазолина улучшает клинические параме-



Таблица 1. Антиишемическая и антиаритмическая активность Тиотриазолина у больных с диагнозом ИБС: стабильная стенокардия напряжения II–III ФК (по данным суточного мониторирования ЭКГ)

Показатель	Тиотриазолин + базисная терапия (до лечения)	Тиотриазолин + базисная терапия (после лечения)	Триметазидин + базисная терапия (до лечения)	Триметазидин + базисная терапия (после лечения)
Продолжительность ишемии в сутки, мин.	19,80±1,42	17,4±1,6	18,2±1,9	16,1±2,4
Средняя продолжительность эпизодов ишемии, мин.	6,50±0,05	5,3±0,1	7,2±0,63	6,0±0,5
Количество желудочных экстрасистол	215,0±10,4	178,3±9,4	190,3±9,4	165,5±8,7
Количество суправентрикулярных экстрасистол	176,2±11,2	163,1±10,9	185,0±14,2	180,4±15,3

Примечание: \* –  $p < 0,05$  при сравнении показателей после лечения в каждой группе.

Таблица 2. Влияние Тиотриазолина и триметазида на уровень нагрузки больных с диагнозом ИБС: стабильная стенокардия напряжения II–III ФК (по данным тредмил-теста)

Показатель	Тиотриазолин + базисная терапия (до лечения)	Триметазидин + базисная терапия (до лечения)	Тиотриазолин + базисная терапия (после лечения)	Триметазидин + базисная терапия (после лечения)
Общая продолжительность нагрузки до появления ангинозной боли, мин.	6,63±1,20*	6,4±0,4*	9,32±0,15*	10,71±0,11*
Продолжительность нагрузки до появления депрессии сегмента ST ≥ 1 мм, мин.	5,32±0,30*	5,12±0,10*	7,87±0,16*	8,03±0,10*
Достигнутая максимальная ЧСС (% от максимальной)	61,3±2,1*	60,5±2,3*	85,6±2,2*	83,7±3,1
Уровень максимального САД, мм рт. ст.	161,3±3,1	163,5±2,9	154,6±3,2*	158,7±4,8

Примечание: \* –  $p < 0,05$  при сравнении показателей до и после лечения в каждой группе.

тры и качество жизни больных с диагнозом ИБС: стабильная стенокардия напряжения II–III ФК.

У 68% больных группы Тиотриазолина по сравнению с группой, в которой препарат не применяли, клинически наблюдаются: уменьшение частоты и выраженности ангинозных приступов, средней продолжительности ишемии и продолжительности ишемии за сутки, уменьшение частоты аритмий по данным холтеровского мониторирования ЭКГ, увеличение толерантности к физическим нагрузкам по данным тредмил-теста (табл. 1, 2).

Тиотриазолин обладает аддитивным эффектом, потенцируя влияние нитратов,  $\beta$ -адреноблокаторов, антагонистов кальция, дезагрегантов, ингибиторов АПФ, диуретиков при лечении больных со стенокардией напряжения.

Тиотриазолин хорошо переносится и является эффективным и безопасным препаратом в терапии больных с диагнозом ИБС: стабильная стенокардия напряжения II–III ФК.

В обеих группах достоверное увеличение продолжительности

физической нагрузки до появления ангинозной боли и времени физической нагрузки до появления стойкой депрессии сегмента ST подтверждает выявленную антиишемическую стойкость миокарда.

В группе Тиотриазолина было отмечено уменьшение частоты желудочковых и суправентрикулярных экстрасистол, что свидетельствует о значительном улучшении электрофизиологических характеристик миокарда.

Список литературы находится в редакции

Впервые опубликовано в газете «Новости медицины и фармации», 7(320) 2010

# Современная терапия антиагрегантами больных ишемической болезнью сердца с высоким риском тромботических осложнений

## Данные доказательной медицины и реальная практика



**Марцевич С.Ю.**<sup>1,2</sup>, Гинзбург М.Л.<sup>3</sup>, Малышева А.М.<sup>1</sup>, Полянская Ю.Н.<sup>1</sup>,  
Хелия Т.Г.<sup>1</sup>, Кутищенко Н.П.<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Государственный научно-исследовательский центр профилактической медицины,  
г. Москва

<sup>2</sup> Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова,  
г. Москва

<sup>3</sup> Люберецкая районная больница №2

Терапия антиагрегантами стала стандартом лечения больных ишемической болезнью сердца (ИБС) с 80-х гг. XX века. В значительной степени этому способствовали результаты ряда крупных контролируемых исследований (КИ), в первую очередь исследование ISIS-2, в котором было продемонстрировано, что ацетилсалициловая кислота (АСК), назначаемая в первые часы острого инфаркта миокарда (ИМ), достоверно снижает смертность от сердечно-сосудистых причин [1]. Способность антиагрегантов улучшать прогноз жизни больных с различными формами ИБС была подтверждена и в ряде мета-анализов [2]. Поэтому на сегодняшний день все клинические рекомендации однозначно настаивают на том, чтобы АСК назначалась всем больным с любыми формами ИБС неограниченно долго, если только нет противопоказаний к ее использованию.

С конца 80-х гг. XX века стали доступны новые препараты, обладающие антитромбоцитарным действием, – тииенопиридины – ингибиторы АДФ-индуцированной агрегации тромбоцитов, первым из которых стал тиклопидин. Этот

препарат доказал способность снижать вероятность осложнений ИБС при остром коронарном синдроме (ОКС), а также после установки стентов. Однако практически во всех исследованиях, где использовался тиклопидин, выяв-

лялись и его типичные побочные действия (помимо увеличенного риска кровотечения), в основном со стороны крови (нейтропения, тромбоцитопеническая пурпура), которые оказались нехарактерными для других представителей этого класса препаратов и в последующем существенно ограничили его применение.

Появившийся вскоре клопидогрел продемонстрировал высокую эффективность в ряде крупных КИ, на основании которых построены многие современные принципы терапии антиагрегантами. Сравнение АСК с клопидогрелом выявило небольшие, но статистически значимые преимущества по-

Сведения об авторах:

**Марцевич Сергей Юрьевич** — д.м.н., профессор, руководитель отдела профилактической фармакотерапии ГНИЦ ПМ; профессор кафедры доказательной медицины Первого МГМУ им. И.М. Сеченова

**Гинзбург Михаил Львович** — к.м.н., заведующий отделением кардиологии Люберецкой районной больницы №2

**Малышева Анна Михайловна** — к.м.н., младший научный сотрудник отдела профилактической фармакотерапии ГНИЦ ПМ

**Полянская Юлия Николаевна** — к.м.н., младший научный сотрудник того же отдела

**Хелия Татьяна Георгиевна** — аспирант того же отдела

**Кутищенко Наталья Петровна** — д.м.н., руководитель лаборатории отдела профилактической фармакотерапии ГНИЦ ПМ





## Путь без тромбоза

### Для профилактики тромботических осложнений

- инфаркта миокарда
- инсульта
- тромбоза периферических артерий

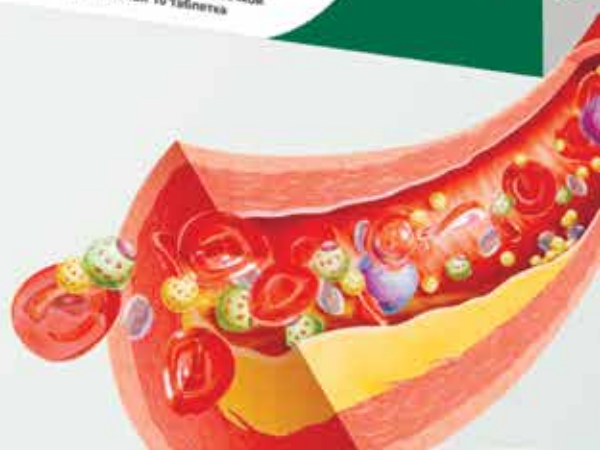
### Лечение

- 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-5Nº017974 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 H<sub>2</sub> 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

следного в профилактике сердечно-сосудистых осложнений у больных с различными формами атеросклеротического поражения сосудов (перенесенный ИМ, перенесенный ишемический инсульт, атеросклеротические заболевания периферических артерий). По частоте побочных действий клопидогрел, по крайней мере, не уступал АСК [3].

Совместное назначение АСК и клопидогрела больным с острым коронарным синдромом давало статистически достоверное снижение частоты достижения первичной конечной точки – смерти от сердечно-сосудистых причин, нефатального ИМ и инсульта (9,3% в основной группе и 11,4% в контрольной группе;  $p < 0,001$ ) по сравнению с назначением только АСК [4]. Такой метод применения антиагрегантов получил название двойной антиагрегантной терапии. Ее преимущества перед назначением только АСК впоследствии были доказаны и в крупнейшем исследовании COMMIT, которое проводилось у больных острым ИМ (в основном с подъемом сегмента ST) [5]. Однако при стабильном течении сердечно-сосудистых заболеваний прямых доказательств преимуществ двойной антиагрегантной терапии перед монотерапией аспирином получено не было [6].

Эти и другие КИ легли в основу современных клинических рекомендаций, которые считают обязательной двойную антиагрегантную терапию всем больным, перенесшим ОКС (класс рекомендаций I, уровень доказательств B) с развившимся после него ИМ без подъема сегмента ST (класс рекомендаций I, уровень доказательств B), или ИМ с подъемом сегмента ST (класс рекомендаций I, уровень доказательств C). При этом подразумевается, что терапия АСК должна продолжаться неограниченно долго, а терапия клопидогрелом – в идеале не менее 12 мес. [7-9]. Кроме того, согласно современным клиническим рекомендациям, двойная антиагрегантная терапия должна назначаться после любой коронарной

ангиопластики (класс рекомендаций I, уровень доказательств B), в особенности после установки стента с лекарственным покрытием. В этих случаях многие клинические рекомендации настаивают на том, что продолжительность двойной антиагрегантной терапии должна быть не менее 15 мес. (класс рекомендаций II b, уровень доказательств C).

Несмотря на очевидность преимуществ двойной антиагрегантной терапии в отношении улучшения прогноза заболевания у названных выше категорий больных, в реальной клинической практике она назначается далеко не всегда.

**Целью** нашей работы было выяснить, как часто используется двойная антиагрегантная терапия в практической медицине в тех случаях, когда она является обязательной с точки зрения современных клинических рекомендаций. В данной работе мы представляем результаты двух небольших выборочных исследований, заключавшихся в опросе больных, имеющих в соответствии с современными клиническими рекомендациями прямые показания к назначению такой терапии.

### Материал и методы

Первое исследование охватило больных, перенесших острый ИМ. Оно выполнялось в рамках исследования ЛИС (Люберецкое исследование смертности больных, перенесших ИМ), основанного на регистрации всех случаев острого ИМ, произошедших на территории Люберецкого района Московской области [10]. В базе данных этого исследования были отобраны 158 больных (62 женщины и 96 мужчин), госпитализированных с диагнозом острый ИМ в Люберецкую районную больницу №2 за период с 17.12.2008 г. по 13.12.2009 г. и впоследствии выписанных из стационара. Всем больным при выписке из стационара рекомендовалось принимать вместе с аспирином клопидогрел в виде оригинального препарата или его дженериков.

С помощью телефонного опроса мы попытались установить контакт со всеми этими больными и выяснить, принимали ли они препараты клопидогрела, длительность их приема, а также причины отказа от приема. Использовали разработанную нами анкету, состоявшую из 5 вопросов. В случае смерти больного эту же информацию пытались получить от его родственников. Опрос проводился в течение 2010 г., т.е. в среднем через 1 год после перенесенного ИМ.

Другой проведенный нами опрос, касающийся применения клопидогрела в составе двойной антиагрегантной терапии, охватил больных со стабильно протекающей ИБС, которым была проведена процедура ангиопластики с установкой стента. Для этого была использована база данных больных (674 человека), которым в ГНИЦ ПМ в 2004-2007 гг. была проведена коронароангиография (исследование ПРОГНОЗ-ИБС). Часть из этих больных ( $n=295$ ) нуждалась в соответствии с современными клиническими рекомендациями в проведении терапии клопидогрелом, так как им в различные сроки после проведения первой коронароангиографии была проведена коронарная ангиопластика с установкой стентов. Этот опрос проводился при посещении больными клиники с помощью специальной анкеты, целью которой было узнать, принимали ли они клопидогрел, и если принимали, то в течение какого срока.

### Результаты

Среди больных, перенесших ИМ (исследование ЛИС), с помощью телефонного звонка удалось установить жизненный статус 98 больных, 60 не отвечали на повторные телефонные звонки. Из этих 98 больных к моменту телефонного звонка 84 больных были живы, 14 умерли. Согласно данным опроса, из выживших клопидогрел принимали 14 человек, из них 5 прекратили принимать его досрочно по разным причи-



## ИШЕМИЧЕСКАЯ БОЛЕЗНЬ СЕРДЦА: СИСТЕМНЫЙ ВЗГЛЯД

нам (рис. 1). Определенно не принимали клопидогрел 63 человека, а 2 затруднились ответить на этот вопрос. Из умерших 14 человек 11, по словам родственников, клопидогрел определенно не принимали, в отношении 3 информации о приеме клопидогрела не было.

На вопрос о том, почему пациенты не принимали клопидогрел, из 63 человек 61 ответил, что это не рекомендовал лечащий врач поликлиники. На вопрос о том, знают ли пациенты что-либо о клопидогреле (из числа не принимавших его), только 15 ответили утвердительно, причем большинство считало, что этот препарат назначается исключительно больным, перенесшим процедуру установки стента.

Из 84 выживших больных только 15 были информированы о целях использования этого препарата, при этом 2 из них его никогда не принимали.

По данным исследования ПРОГНОЗ-ИБС, 20 из 295 больных, нуждавшихся в проведении двойной антиагрегантной терапии, умерли к моменту проведения опроса, с 36 контакт установить не удалось, остальные 239 были приглашены в клинику. Проведенный во время этого посещения опрос показал, что клопидогрел в течение 12 мес. принимали 112 больных (47%), остальные принимали его в течение значительно более короткого срока (рис. 2).

### Обсуждение

Таким образом, проведенные нами небольшие выборочные исследования продемонстрировали, что большинство больных, нуждающихся в проведении двойной антиагрегантной терапии, этой терапии не получают в первую очередь из-за отсутствия приема клопидогрела. Несмотря на относительно небольшое количество опрошенных боль-

ных, оба опроса проводились с использованием основных правил проведения эпидемиологических исследований, соответственно, их результаты в определенной степени можно считать отражающими реальную ситуацию качества терапии антиагрегантами.

Безусловно, нельзя сравнивать напрямую результаты этих двух проведенных нами исследований в отношении качества проводимой терапии антиагрегантами (у больных, перенесших острый ИМ, и у больных, которым была выполнена коронарная ангиопластика), так как они проводились в разных регионах. Однако создается впечатление, что у пациентов, перенесших ангиопластику с установкой стента, ситуация с назначением клопидогрела несколько лучше (хотя применение клопидогрела только у 47% больных никак нельзя назвать хорошим результатом), чем у перенесших ИМ.

### Заключение

В дальнейших исследованиях мы предполагаем выяснить более подробно, каковы были основные причины неназначения клопидогрела (в первую очередь, заключались ли они во враче или в больном), однако уже сейчас очевидно, что одной из причин (но, безусловно, не единственной) является высокая стоимость оригинального препарата (плавикс). Появление в последнее время воспроизведенных препаратов клопидогрела (дженериков) значительно снизило затраты на покупку этого препарата, но одновременно поставило вопрос о взаимозаменяемости этих дженериков и оригинального препарата [11]. Учитывая непростую ситуацию с качеством дженериков, сложившуюся в нашей стране [12], можно рекомендовать практическому врачу останавливать свой выбор в первую очередь на тех

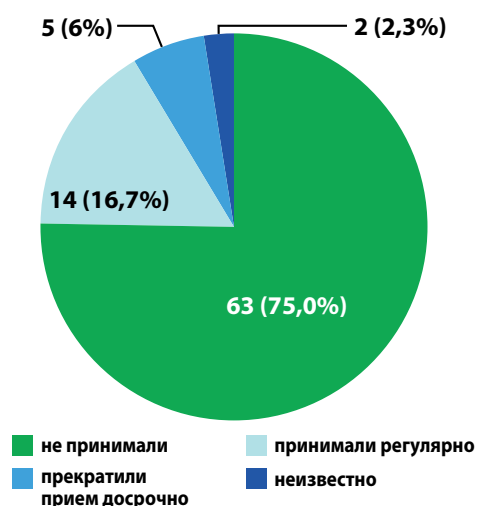


Рисунок 1. Результаты телефонного опроса больных (n=84), перенесших острый ИМ, в отношении приема клопидогрела

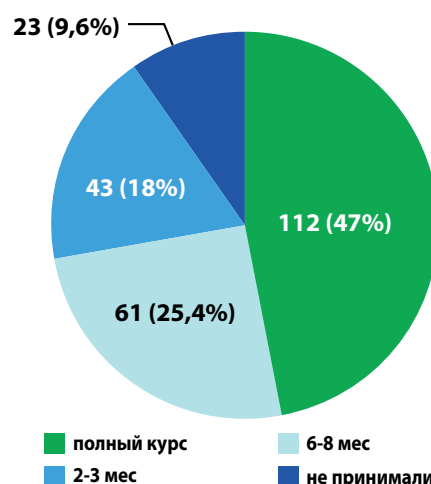


Рисунок 2. Результаты опроса больных, (n=239) перенесших процедуру ангиопластики коронарных артерий со стентированием, в отношении продолжительности применения клопидогрела

дженериках, для которых существуют реальные доказательства их терапевтической эквивалентности оригинальному препарату [13,14].

Достаточно надежным критерием может служить факт регистрации такими авторитетными организациями, как US FDA (Комитет по контролю за качеством и обращению лекарственных препаратов, пищевых продуктов и косметических средств США). Примером такого препарата клопидогрела в РФ на сегодняшний день является Плагрил («Д-р Реддис») [12].

Список литературы находится в редакции



# Опыт применения Кардионата в комплексном лечении ишемической болезни сердца у пожилых больных



**Каирбеков А.К.**

Казахский национальный медицинский университет  
им. С.Д. Асфендиярова, г. Алматы

**Клинические и эпидемиологические исследования с участием пациентов высокого сердечно-сосудистого риска выявили, что курение, отсутствие физических нагрузок и несбалансированное питание, наличие артериальной гипертензии или дислипидемии, нарушение толерантности к глюкозе являются основными триггерами формирования и прогрессирования ишемической болезни сердца (ИБС) [1], одной из основных причин хронической сердечной недостаточности (ХСН) [2–4].**

На современном этапе развития медицины накоплен определенный опыт и разработаны достаточно эффективные подходы к диагностике и лечению больных ишемической болезнью сердца (ИБС).

Несмотря на большие усилия, направленные на профилактику и лечение ИБС, данное заболевание во многих странах мира стойко занимает первое место среди других причин сердечно-сосудистой смертности [1]. Поэтому основными направлениями лечения больных ИБС является уменьшение риска сердечно-сосудистых осложнений и смерти, устранение симптомов заболевания и улучшение качества жизни.

Вместе с тем, трудности подбора оптимального сочетания лекарственных средств, большое количество противопоказаний, тяжесть состояния больных, наличие всевозможных осложнений побуждают исследователей искать способы производства и внедрения максимально эффективных и имеющих минимум по-

бочных эффектов препаратов.

В настоящее время достаточно широко используются процедуры по прямой реваскуляризации ишемизированного миокарда, тем не менее терапевтические методы вторичной профилактики ИБС по-прежнему не теряют своей актуальности и значимости [2, 3]. Для устранения либо предотвращения симптомов заболевания применяют антиангинальные средства, основные фармакологические свойства которых связаны с воздействием на гемодинамические показатели. Применение стандартной медикаментозной терапии не всегда позволяет добиваться желаемого результата, поэтому продолжается поиск новых методов фармакотерапии. Проблема повышения эффективности лечения ИБС является одной из центральных в современной кардиологии и имеет большое медико-социальное значение.

Несмотря на успехи, достигнутые в лечении ИБС, крупные исследования не смогли проде-

монстрировать улучшение прогноза при этом заболевании в популяции в целом.

Рост числа больных ИБС диктует необходимость поиска новых лекарственных препаратов, не влияющих на доставку кислорода к миокарду, и не обладающих отрицательным хронотропным и инотропным эффектом [4, 5]. Одним из наиболее перспективных направлений в этой области является применение препаратов, непосредственно влияющих на метаболизм ишемизированного миокарда, поскольку в основе его повреждения всегда лежат метаболические нарушения. К таким препаратам можно отнести миокардиальные цитопротекторы, позволяющие оптимизировать метаболизм миокарда, переключая его с использования жирных кислот на утилизацию глюкозы [6, 7]. Поиск препаратов, тормозящих окисление жирных кислот, привел к появлению и внедрению в клиническую практику таких препаратов, как триметазин и мельдоний.

## ИШЕМИЧЕСКАЯ БОЛЕЗНЬ СЕРДЦА: СИСТЕМНЫЙ ВЗГЛЯД

Одним из препаратов мельдония, обладающего выраженными цитопротекторными свойствами и зарегистрированного в Казахстане, является Кардионат® (STADA).

**Цель исследования** – оценка эффективности Кардионата в комплексном лечении ишемической болезни сердца у пожилых больных.

### Материал и методы

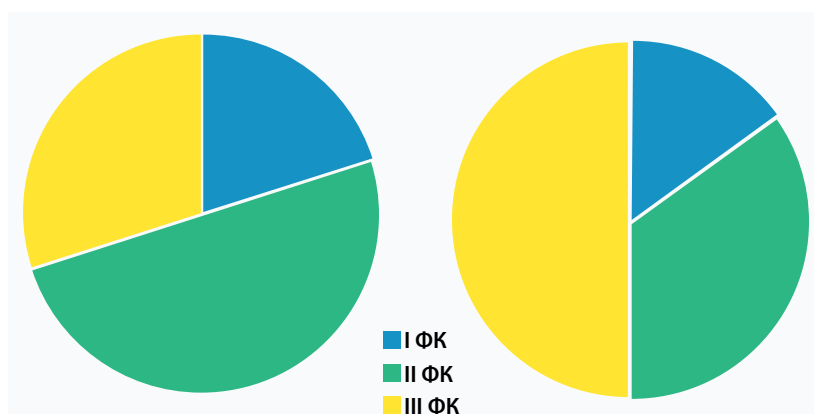
В исследование было включено 40 мужчин в возрасте от 66 до 79 лет с клиническими признаками ИБС, стенокардией напряженной, ФКЗ.

Пациенты были разделены на 2 группы. Больным 1 основной группы (п-20) в комплексное лечение включали Кардионат в дозе 250 мг 4 раза в сутки в течение 12 недель. Больные группы контроля – 2-я группа (20 чел.) получали только базисную терапию. Обе группы были сопоставимы по возрасту, полу, тяжести заболевания и применяемым дозам стандартной терапии. От всех пациентов было получено информационное согласие на участие в исследовании, включая проведение биохимических анализов крови.

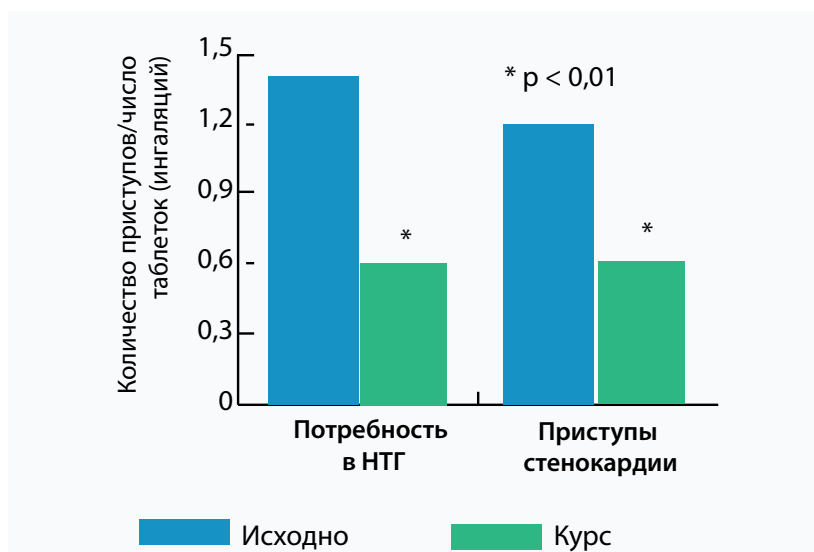
При клиническом обследовании больных выясняли общие и типичные для ИБС жалобы, анамнез заболевания, наличие наследственной отягощенности, факторы риска, сопутствующую патологию. Из исследования исключались пациенты с сопутствующей патологией эндокринной, бронхолегочной, кроветворной системы.

До начала и после окончания 12-недельного исследования у всех пациентов была проведена оценка качества жизни (КЖ) с использованием «Миннесотского опросника качества жизни у пожилых больных».

Эффективность проводимой терапии оценивалась по динамике клинических симптомов, проявлению одышки, отеков в конечностях, и количеству ангинозных приступов.



**Рисунок 1.** Динамика количества ангинозных приступов и потребности в НТГ в сутки исходно и на фоне курсовой терапии Кардионатом



**Рисунок 2.** Показатели функционального класса стенокардии исходно и после 4-недельного лечения Кардионатом

ингиозных приступов. Все больные заполняли аналоговую шкалу одышки и боли при кашле (ВАШ), уменьшение слабости, измерение суточного диуреза, а также по динамике объективных данных: основных показателей гемодинамики (пульса, частоты сердечных сокращений, артериального давления), ЭКГ, ЭХО кардиографии (оценивали размеры сердца, функцию выброса ФВ%, ударный объем (УО), минутный объем (МО л/мин), сердечный индекс (СН), сердечный выброс (СВ), фракцию выброса (ФВ).

Статистическая обработка результатов исследования проводилась методами параметрической и непараметрической статистики.

Использовались стандартные методы описательной статистики (вычисление средних, стандартных отклонений, стандартных ошибок ранговых статистик и т.д., а также известные критерии значимости – t-критерий Стьюдента и т.д.).

### Результаты исследования и их обсуждение

Включение Кардионата в комплексную антиангинальную терапию привело к достоверному уменьшению количества ангинозных приступов на 55,6% (с  $1,4 \pm 0,4$  до  $0,6 \pm 0,3$  раза в сутки;  $p < 0,01$ ), при этом суточная потребность в таблетках НТГ (или его ингаляциях) также достовер-

Таблица. Динамика показателей систолической функции на фоне четырехнедельной курсовой терапии Кардионатом в дозе 1 г/сут

Показатель	До лечения	После лечения	$\Delta\%$	P
КДР, мм	52,0 $\pm$ 1,3	49,7 $\pm$ 1,2	-4,4	0,003
КСР, мм	34,4 $\pm$ 1,2	33,6 $\pm$ 1,1	-2,4	0,300
КДО, мл	131,5 $\pm$ 8,0	129,1 $\pm$ 6,9	-1,8	0,070
КСО, мл	55,2 $\pm$ 5,4	53,3 $\pm$ 3,7	-3,3	0,400
ФВ (В), %	58,2 $\pm$ 1,7	60,8 $\pm$ 1,5	4,4	0,040

но снизилась на 55,1% (с 1,2 $\pm$ 0,4 до 0,6 $\pm$ 0,3 таблетки в сутки;  $p < 0,01$ ; рис. 1).

Отмечено снижение функционального класса (ФК) стенокардии: до лечения у 4 больных определен I ФК, у 11 – II ФК и у 15 – III ФК. После терапии Кардионатом III ФК стенокардии подтвержден у 9 пациентов, II ФК – у 15 и I ФК – у 6 (рис. 2).

Показатели САД, ДАД и ЧСС в процессе лечения достоверно не изменились.

По данным ВЭМ выявлено достоверное увеличение физической толерантности на 28,7% (с 49,1 $\pm$ 6,1 до 63,2 $\pm$ 7,8 Вт;  $p < 0,002$ ), при этом дистанция шестиминутной ходьбы также возросла на 13,2%, а качество жизни улучшилось на 27,8%.

Анализ ультразвуковых показателей внутрисердечной гемодинамики (см. таблицу) не выявил достоверных изменений в значениях КДО и КСО, зарегистриро-

ванных перед началом исследования и после курсовой терапии Кардионатом, вместе с тем имело место явное уменьшение значения КДР ЛЖ на 4,4% и увеличение ФВ ЛЖ на 4,4%.

Нарушений показателей углеводного и липидного обмена на фоне курсовой терапии Кардионатом зарегистрировано не было. Установлена хорошая переносимость препарата, лишь у 2 (6,6%) больных отмечено сердцебиение на фоне приема Кардионата, которое прошло самостоятельно и не потребовало его отмены. Хорошая переносимость, удобный режим назначения – все это определяет высокую приверженность больных к лечению препаратом «Кардионат».

### Выводы

На фоне стандартной антиангинальной терапии добавление Кардионата привело к улуч-

шению как субъективных, так и объективных показателей состояния сердечно-сосудистой системы.

Проведенное исследование подтвердило высокую эффективность Кардионата как цитопротектора, применяемого для лечения ИБС.

Курсовой прием Кардионата в дозе 1 г/сут позволил добиться достоверного клинического улучшения у всех обследованных больных. Эти результаты совпадают с данными, полученными Карповым Р.С. и соавт. [6, 7], а также Ольбинской Л.И. и соавт. [8], которые оценивали эффективность и безопасность применения милдроната у больных ИБС. В этих работах показано, что выраженный клинический эффект у больных ИБС со стабильной стенокардией II-III ФК наблюдался после одно- и трехнедельного курса милдроната при его применении в дозе 0,5-1,0 г/сут.

### Список литературы

1. World Health Organization. The World Health Report 2002. Reducing risk, promoting healthy life. www.who.int
2. Thadani U. Current medical management of chronic stable angina J Cardiovasc Pharmacol Therapeut 2004; 9(Suppl 1):S11–S29.
3. Gibbon RJ, Abrams J, Catterjee, et al. ACC/AHA 2002 guideline update for the management of patients with chronic stable angina – Summary article: A report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Committee on the Management of Patients With Chronic Stable Angina). Circulation 2003; 107:49–158.
4. Беленков Ю.Н., Мареев В.Ю. Принципы рационального лечения сердечной недостаточности. //М. –Медико Медика 2000; 266 с.
5. Карпов Р.С. Клиническая эффективность и безопасность милдроната при лечении ХСН у больных ИБС // Кардиология 2000; №6, с. 69-74.
6. Недошивин А.О., Кутузова А.Э., Перепеч Н.Б. Применение Милдроната в комплексной терапии хронической сердечной недостаточности. //Клиническая медицина 1999; Т.77, №3, с. 41-43.
7. Калвиныш И.Я. Милдронат – механизм действия и перспективы его применения. //Рига – ПАО «Гриндекс» 2002; 39 с.



## При снижении работоспособности и повышенных физических нагрузках

Назначают	Способ применения	Дозы
Взрослым	Внутрь	По 250 мг 4 раза в сутки. Курс лечения - 10-14 дней. При необходимости курс повторяют через 2-3 недели.
Спортсменам	Внутрь	По 0,5-1 г 2 раза в сутки перед тренировками. Продолжительность курса в подготовительный период 14-21 день, в период соревнований – 10-14 дней.
Стабильная стенокардия	Внутрь	По 250 мг 3 раза в сутки в течение первых 3-4 дней, далее – 2 раза в неделю, по 250 мг 3 раза в сутки.
Кардиалгии на фоне дисгормональной дистрофии миокарда	Внутрь	По 250 мг 2 раза в сутки (утром и вечером). Курс лечения – 12 дней.
Хронический алкоголизм	Внутрь	По 500 мг 4 раза в сутки. Курс лечения составляет 7-10 дней.
Хронические нарушения мозгового кровообращения	Внутрь	По 0,5-1 г в сутки, желательно в первой половине дня. Курс лечения – 2-3 недели.

Ввиду возможного развития возбуждающего эффекта, препарат рекомендуется применять не позднее 18-00 часов.

## Противопоказания

- гиперчувствительность к любому из компонентов препарата
- повышение внутричерепного давления (при нарушении венозного оттока, внутричерепных опухольях)
- детский и подростковый возраст до 18 лет
- беременность и период лактации

## Побочные действия

- Редко*
- покраснение, высыпания, зуд, отёк
  - диспептические явления тахикардия,
  - снижение артериального давления
  - психомоторное возбуждение

## Особые указания

Пациентам с хроническими заболеваниями печени и почек следует соблюдать осторожность при длительном применении препарата

## Лекарственные взаимодействия

- Кардионат усиливает действие коронародилатирующих средств, некоторых гипотензивных средств, сердечных гликозидов.
- Можно сочетать с антиангинальными средствами, антикоагулянтами, антиагрегантами, антиаритмическими лекарственными средствами, диуретиками, бронхолитиками.
- Ввиду возможного развития умеренной тахикардии и артериальной гипотензии, следует соблюдать осторожность при комбинации с нитроглицерином, нифедипином, альфа-адреноблокаторами, гипотензивными препаратами и периферическими вазодилататорами.

## Применение в педиатрии

- Эффективность и безопасность применения препарата у детей и подростков до 18 лет не установлены.
- Нет данных о неблагоприятном воздействии Кардионата на способность управлять автомобилем или потенциально опасными механизмами.

**ПЕРЕД НАЗНАЧЕНИЕМ И ПРИМЕНЕНИЕМ  
ВНИМАТЕЛЬНО ИЗУЧИТЕ ИНСТРУКЦИЮ.**

Условия отпуска из аптек

По рецепту







# КАРДИОНАТ

(Мельдоний)



**Лекарственная форма**

Капсулы 250 мг

**Состав**

Одна капсула содержит  
мельдония дигидрат – 250 мг

Производитель  
ЗАО «МАКИЗ-ФАРМА»

## Показания к применению

- пониженная работоспособность, повышенные физические нагрузки, послеоперационный период для ускорения реабилитации
- стенокардия, инфаркт миокарда, хроническая сердечная недостаточность, кардиалгии на фоне дисгормональной дистрофии миокарда в составе комбинированной терапии
- абстинентный алкогольный синдром в составе комбинированной терапии
- нарушения мозгового кровообращения (инсульт, цереброваскулярная недостаточность)

# Включите скрытые резервы.

STADA

*Стандарт  
немецких препаратов*

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-№ 016791 от 29 октября 2010 г.  
Разрешение № 3586 от 31.07.2012г.





# Консенсус Экспертов по междисциплинарному подходу к ведению, диагностике и лечению больных с метаболическим синдромом

## Рабочая группа по подготовке текста:

Председатель: Мычка В.Б., д.м.н. профессор (кардиолог, Москва) – председатель секции метаболического синдрома Российского кардиологического общества.

Члены рабочей группы: Верткин А.Л. д.м.н., профессор (терапевт, Москва), Вардаев Л.И. к.м.н. (хирург, Москва), Дружилов М.А. к.м.н. (кардиолог, Петрозаводск), Ипаткин Р.В. к.м.н. (хирург, Москва), Калинин А.Л. д.м.н., профессор (кардиолог, Москва), Кузнецова И.В. д.м.н., профессор (гинеколог, Москва), Кузнецова Т.Ю. д.м.н., профессор (кардиолог, Петрозаводск), Мехтиев С.Н. д.м.н., профессор (гастроэнтеролог, Санкт-Петербург), Моргунов Ю.Л. д.м.н., профессор (эндокринолог, уролог, Москва), Миллер А.М. к.м.н. (уролог, Хабаровск), Мамедов М.Н. д.м.н., профессор (кардиолог, Москва), Осипова И.В. д.м.н., профессор (терапевт, Барнаул), Пушкарь Д.Ю. д.м.н., профессор (уролог, Москва), Тапильская Н.И. (гинеколог, Санкт-Петербург), Титаренко В.Л. (хирург, Москва), Чумакова Г.А. д.м.н., профессор (кардиолог, Барнаул), Щекотов В.В. д.м.н., профессор (кардиолог, Пермь).

## Состав Комитета экспертов:

Аганезова Н.В. д.м.н., профессор (гинеколог, Санкт-Петербург), Аметов А.С. д.м.н., профессор (эндокринолог, Москва), Антропова О.Н. д.м.н. (кардиолог, Барнаул), Балан В.Е. д.м.н., профессор (гинеколог, Москва), Богачев Р.С. д.м.н., профессор (кардиолог, Калининград), Демидова Т.Ю. д.м.н., профессор (эндокринолог, Москва), Драпкина О.М. д.м.н., профессор (гастроэнтеролог, Москва), Луцевич О.Э. д.м.н., профессор (хирург, Москва), Наумов А.В. д.м.н., профессор (терапевт, Москва), Оганов Р.Г. д.м.н., профессор, академик РАМН (кардиолог, Москва), Паценко М.Б. к.м.н. (терапевт, Москва), Пырикова Н.В. к.м.н. (кардиолог, Барнаул), Сигал А.С. д.м.н., профессор (уролог, Москва), Салов И.А. д.м.н., профессор (гинеколог, Саратов), Сметник В.П. д.м.н., профессор (гинеколог, Москва), Теблов К.И. д.м.н., профессор (терапевт, Москва), Толстов С.Н. к.м.н. (кардиолог, Саратов), Ульрих Е.А. д.м.н., профессор (гинеколог, Санкт-Петербург), Фисун А.Я. (терапевт, Москва), Юренева С.В. д.м.н., профессор (гинеколог, Москва), Яшков Ю.И. д.м.н., профессор (хирург, Москва).

**Ожирение в XXI веке является одной из основных проблем здравоохранения во всем мире.**

**По прогнозам Всемирной организации здравоохранения к 2025 г. ~1,5 млрд. населения будут иметь избыточную массу тела, а ~500 млн. – ожирение. Известно, что ожирение является одним из основных ФР развития и прогрессирования ИБС, АГ, СД 2 типа, заболеваний печени, почек, репродуктивной системы, онкопатологии и др.**

Связь между ожирением и СС патологией определяется не только общим количеством жировой ткани в организме, но и характером ее распределения. Так, лица с АО, характерным для МС, чаще имеют атерогенный липидный профиль крови и высокий ССР.

Эксперты ВОЗ охарактеризовали МС, как «пандемию XXI века». Распространенность МС составляет 20–40%. Чаще встречается у лиц среднего и старшего возрастов (30–40%). СС заболеваемость и смертность у

людей с МС существенно выше по сравнению с лицами без него. Наличие МС в 3–6 раз повышает риск развития как СД типа 2, так и АГ. МС ассоциируется с субклиническим поражением жизненно важных органов. Это проявляется в снижении фильтрационной функции почек, микроальбуминурии, повышении жесткости артерий, гипертрофии миокарда левого желудочка, диастолической дисфункции, увеличении размеров полости ЛЖ, утолщении стенки сонной артерии. Причем,

многие из этих нарушений проявляются независимо от наличия АГ. Одним из серьезных проявлений МС является неалкогольная жировая болезнь печени и неалкогольный стеатогепатит. Изменения в эндокринной системе, вызванные увеличением объема висцерального жира, являются причиной нарушения функции репродуктивной системы как у мужчин, так и у женщин. Однако, практически все эти изменения являются обратимыми и при своевременном их выявлении и коррекции можно

### Список сокращений и условных обозначений

АГ – артериальная гипертензия  
АД – артериальное давление  
АКТГ – адренокортикотропный гормон  
АЛТ – аланинаминотрансфераза  
АО – абдоминальное ожирение  
АРА – антагонисты рецепторов ангиотензина  
АСГ – алкогольный стеатогепатит  
АСТ – аспаратаминотрансфераза  
БЖ – бондажирование желудка  
БПШ – билиопанкреатическое шунтирование  
БКК – блокаторы кальциевых каналов  
ГБ – гипертоническая болезнь  
ГГТ – гамма-глутамилтранспептидаза  
ГИ – гиперинсулинемия  
ГТГ – гипертриглицеридемия  
ГЦК – гепатоцеллюлярная карцинома  
ГШ – гастрощунтирование  
ДАД – диастолическое артериальное давление  
ДЛП – дислиппротеинемия  
ЖГ – жировой гепатоз  
ЗГТ – заместительная гормональная терапия  
ИАГ – индекс апноэ-гипноэ  
ИАПФ – ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента  
ИБС – ишемическая болезнь сердца  
ИМТ – индекс массы тела  
ИР – инсулинорезистентность  
КТ – компьютерная томография  
ЛЖ – левый желудочек  
ЛПВП – липопротеиды высокой плотности  
ЛПНП – липопротеиды низкой плотности  
ЛПОНП – липопротеиды очень низкой плотности  
МАУ – микроальбуминурия  
МРТ – магнитно-резонансная томография  
МС – метаболический синдром  
НАЖБ – неалкогольная жировая болезнь печени

НАСГ – неалкогольный стеатогепатит  
НТГ – нарушение толерантности к глюкозе  
ОИМ – острый инфаркт миокарда  
ОПСС – общее периферическое сосудистое сопротивление  
ОТ – окружность талии  
ОХС – общий холестерин  
ПЖ – правый желудочек  
ПКН – печеночно-клеточная недостаточность  
ПЛВ – потеря лишнего веса  
ПОМ – поражение органов-мишеней  
ПСГ – полисомнография  
ПТТГ – пероральный тест толерантности к глюкозе  
ПЭ – побочные эффекты  
РААС – ренин-ангиотензин-альдостероновая система  
РГ – рукавная гастрэктомия  
САД – систолическое артериальное давление  
СД – сахарный диабет  
СЖК – свободные жирные кислоты  
СМАД – суточное мониторирование АД  
СНС – симпатическая нервная система  
СОАС – синдром обструктивного апноэ во время сна  
СПКЯ – синдром поликистозных яичников  
СРБ – С-реактивный белок  
СС – сердечно-сосудистые  
ССЗ – сердечно-сосудистые заболевания  
ССР – сердечно-сосудистый риск  
ССС – сердечно-сосудистые события  
ТГ – триглицериды  
ТТГ – тест толерантности к глюкозе  
ТЭЖ – толщина эпикардального жира  
УДХК – урсодезоксихолиевая кислота  
УЗИ – ультразвуковое исследование  
ФР – факторы риска  
ХС – холестерин  
ЦП – цирроз печени  
ЭАГ – эссенциальная АГ  
NO – оксид азота

сохранить здоровье и качество жизни пациентам.

Рекомендации по МС ВНОК от 2009 года уже давно нуждаются в коррекции и не могут сегодня служить руководством для врачей в связи с появлением новых научных данных. Например, оригинальный препарат сибутрамина (меридиа) изъят из обращения во всех странах мира, включая Россию. Обращение FDA от 29 января 2010 г. сообщило о результатах завершившегося многоцентрового плацебо-контролируемого исследования SCOUT (Sibutramine Cardiovascular Outcomes Trial). В нем участвовало 10 тыс. пациентов с избыточной массой тела или с ожирением с СД или коронарной болезнью сердца, периферическим

атеросклерозом или инсультом в анамнезе, а также с другими СС ФР. Риск СС осложнений был достоверно выше у пациентов, принимающих сибутрамин, в сравнении с группой плацебо 11,4% против 10%, соответственно ( $p=0,0023$ ). В 2010 г. в British Medical Journal было опубликовано сообщение от имени Европейского Медицинского Агентства о запрете использования росиглитазона в Европе, в связи с повышением риска развития сердечной недостаточности. В США он применяется по сей день, но на крайне ограниченных условиях. Изменились подходы к началу антигипертензивной терапии у больных с МС и другие изменения.

Кроме того, МС относится к коморбидным состояниям и требует

мультидисциплинарного подхода к диагностике и лечению. Эксперты по МС различных медицинских специальностей предложили внести существенные дополнения в Российские рекомендации 2009 г., которые носили узконаправленный характер. Дополнения содержат сведения о дисгормональных причинах МС с учетом гендерных особенностей, роли стресса в развитии МС, поражении печени при ожирении, эпикардальном ожирении, хирургическом лечении ожирения и других проблемах. Такой всесторонний подход к ведению, диагностике и лечению больных с МС позволит снизить вероятность жизнеугрожающих осложнений и улучшить качество жизни пациентов.



**Факторы, влияющие на развитие метаболического синдрома**

**Генетическая предрасположенность.** Формирование МС генетически детерминировано. Известен ген к инсулиновым рецепторам, который локализуется на 19-й хромосоме. Описано более 50 мутаций этого гена.

Существует множество исследований семей, обширных родословных и близнецов, родственники которых страдали СД типа 2. Результаты этих исследований позволили прийти к твердому убеждению, что ИР может быть генетически обусловлена. ГИ и ИР выявлялись у потомков родственников, имевших в анамнезе СД типа 2.

**Избыточное питание.** Наиболее важными факторами внешней среды, способствующими развитию МС, являются избыточное употребление пищи, содержащей жиры, и низкая физическая активность. В основе накопления жировых масс в организме лежит переизбыток животных жиров, содержащих насыщенные жирные кислоты. Если масса потребляемого жира превосходит возможности организма по его окислению, происходит развитие и прогрессирование ожирения. Насыщенные жирные кислоты, в избытке поступающие с пищей, вызывают структурные изменения фосфолипидов клеточных мембран и нарушение экспрессии генов, контролирующих проведение сигнала инсулина в клетку. Кроме того, жиры более калорийны, чем белки и углеводы, 1 грамм жира содержит 9 ккал, тогда как белки и углеводы – по 4 ккал. Поэтому при употреблении жиров организм получает в 2 раза больше калорий, чем при употреблении белков и углеводов при одинаковом объеме пищи.

**Гиподинамия.** Снижение физической активности – второй по значимости после переизбытка фактор внешней среды, способствующий развитию ожирения и ИР. При гиподинамии происходит замедление липолиза и утилизации ТГ в мышечной и жировой ткани, и снижение транслокации транспортеров глюкозы в мышцах, что и приводит к развитию ИР.

**Артериальная гипертензия.** АГ является одним из основных симптомов, объединенных в понятие МС. В ряде случаев АГ может быть первичным звеном в патогенезе МС. Длительная, нелеченная или плохо леченная АГ вызывает ухудшение периферического кровообращения, что приводит к снижению чувствительности тканей к инсулину и, как следствие, к относительной ГИ и ИР.

**Стресс.** Стресс является независимым ФР развития ССЗ и неблагоприятных исходов. Лица, испытывающие стресс, склонны к нерациональному питанию (переедание, несоблюдение режима питания, недостаточное употребление овощей и фруктов), курению, чрезмерному употреблению алкоголя, гиподинамии. Стресс приводит к АГ, ИР, повышению уровня гликемии и ДЛП (ТГ, ОХС и ХС ЛПНП).

В ряде исследований, проведенных у лиц, испытывающих стресс на работе, показана высокая частота нарушений липидного обмена, абдоминального ожирения, АГ и МС.

**Гормональный дисбаланс как фактор риска метаболического синдрома у женщин.** Высокий-нормальный уровень тестостерона или его умеренное повышение при функциональной яичниковой гиперандрогении (СПКЯ) у женщин репродуктивного возраста и при снижении эстрогенпродуцирующей функции яичников у женщин в пери- и постменопаузе ассоциирован с повышением риска МС.

Это обусловлено эффектами тестостерона в женском организме, приводящими к накоплению висцеральной жировой ткани, усугублению ИР, накоплению атерогенных липидов. В период между 50 и 59 годами у 60% женщин в популяции отмечается увеличение МТ на 2,5–5 кг и более. Одновременно осуществляется постепенный переход от гиноидного к андроидному типу распределения жира, зависящему от формирующегося на фоне снижения продукции эстрогенов относительного преобладания андрогенов, секреция которых в яичниках и надпочечниках в этот отрезок жизни практически не меняется. Увеличение МТ, обусловленное возрастными особенностями мета-

болизма, в совокупности со сдвигом баланса андрогены/эстрогены в сторону андрогенов приводит к развитию абдоминального ожирения. Смещение баланса половых стероидов влияет на метаболизм и путем непосредственного воздействия на жировой обмен, в результате формируются характерные изменения липидного спектра (повышение ЛПНП, снижение ЛПВП), увеличивающие риск ССЗ.

Вне зависимости от возраста выключение менструальной функции, связанное с прекращением овариальной продукции стероидных гормонов (менопауза), увеличивает риск МС. Это связано как с относительным избытком андрогенов, так и абсолютным дефицитом эстрогенов. Эстрогенный дефицит реализует свое негативное влияние на сердечно-сосудистую систему посредством нескольких механизмов, среди которых следует особо отметить эндотелиальную дисфункцию и формирование АГ. В условиях эстрогенного дефицита нарушаются функции эндотелия, что характеризуется повышением содержания ЭТ-1 и тромбксана-A2, и снижением синтеза NO и уровня простациклина. Таким образом, эстрогенный дефицит становится одним из факторов повышения АД, и эта тенденция четко прослеживается в постменопаузе, когда у существенной части женщин регистрируется повышенный уровень АД, с трудом поддающийся контролю. Уровень АД начинает превышать показатели мужчин того же возраста.

Стойкое снижение секреции прогестерона, эндогенного ингибитора рецепторов минералокортикоидов, у молодых женщин с хронической ановуляторной дисфункцией яичников или пациенток, находящихся в возрасте менопаузального перехода и постменопаузы, связано с избыточной активацией РААС и вытекающими отсюда последствиями. При сохраненной овариальной секреции эстрогенов ситуация усугубляется стимулирующим действием эстрадиола на синтез ангиотензиногена. Именно поэтому первые подъемы АД у женщин фиксируются задолго до наступления менопаузы, еще при сохраненном ритме менструаций, но

при постепенной утрате овуляторной функции яичников. Тот же механизм потери прогестерона вовлечен в формирование висцерального ожирения у женщин. Отсутствие антиминералокортикоидных влияний прогестерона позволяет альдостерону активизировать компоненты РААС, расположенные в жировой ткани. Вследствие действия альдостерона на адипоциты усиливаются процессы их дифференцировки, что приводит к увеличению массы висцерального жира.

Таким образом, гормональный дисбаланс в период пери- и постменопаузы ассоциирован с прибавкой массы тела из-за избытка андрогенных и недостатка прогестероновых влияний, а также с повышением АД из-за эндотелиальной дисфункции, обусловленной дефицитом эстрогенов. Дополнительный вклад недостаточности женских половых гормонов в патогенез МС настолько весом, что позволяет обосновать концепцию «менопаузального метаболического синдрома», акцентирующую необходимость рассматривать проявления МС у женщин в постменопаузе в контексте гормонального статуса.

**Приобретенный андрогенный дефицит у мужчин, как причина развития метаболического синдрома.** С возрастом у мужчин наблюдается постепенное снижение уровня тестостерона. Снижение тестостерона ассоциировано с ДЛП, ИР, ожирением и АГ, являющимися частью МС и ССЗ. Низкий уровень тестостерона не только ассоциирован с уже имеющимися вышеперечисленными состояниями, но также предрасполагает к их развитию.

### Определение метаболического синдрома

МС характеризуется увеличением объема висцерального жира и снижением чувствительности периферических тканей к инсулину, которые вызывают развитие нарушений углеводного, липидного, пуринового обменов, АГ, атеросклероза, заболеваний печени, почек, репродуктивной системы, онкопатологии, что повышает риск сердечно-сосудистой и общей смертности.

### Критерии диагностики метаболического синдрома

Основной признак: центральный (абдоминальный) тип ожирения – ОТ > 80 см у женщин и > 94 см у мужчин.

Дополнительные критерии:

- АГ (АД > 140/90 мм рт. ст.),
- повышение уровня ТГ (> 1,7 ммоль/л),
- снижение уровня ХС ЛПВП (< 1,0 ммоль/л у мужчин; < 1,2 ммоль/л у женщин),
- повышение уровня ХС ЛПНП > 3,0 ммоль/л,
- гипергликемия натощак (глюкоза в плазме крови натощак > 6,1 ммоль/л),
- НТГ (глюкоза в плазме крови через 2 ч. после нагрузки глюкозой в пределах > 7,8 и < 11,1 ммоль/л).

Наличие у пациента центрального ожирения и 2-х из дополнительных критериев является основанием для диагностирования у него МС.

### Формулировка диагноза метаболического синдрома

Важным фактором, связывающим ИР с абдоминальным ожирением, дислипидемией, нарушением углеводного, пуринового обменов и АГ, является ГИ. Определенное время ГИ компенсирует углеводный обмен и поддерживает нормогликемию, что также может «маскировать» признаки нарушения липидного обмена. Этим объясняется в ряде случаев присутствие не всех из перечисленных дополнительных симптомов у больных. Оценить чувствительность к инсулину и уровень инсулина возможно только в хорошо оснащенных клиниках. Результаты исследований установили, что эти показатели с высокой степенью достоверности взаимосвязаны с уровнем ТГ, ХС ЛПВП, ХС ЛПНП, мочевой кислоты и АД. ГИ можно рассматривать как предиктор АГ.

АГ может не выявляться на ранних стадиях МС. Таким образом, отсутствие АГ не исключает наличия у пациента с абдоминальным типом ожирения МС.

Отсутствие у больных с МС каких-либо из дополнительных симптомов не дает основания трактовать его как «неполный», или наоборот

наличие всех из указанных симптомов нельзя расценивать как «полный» МС. Эти формулировки не имеют под собой никаких патогенетических и клинических оснований. Также неприемлемы определения «компенсированный» и «декомпенсированный» МС, так как они не несут никакой смысловой нагрузки.

Если у больного с типичной картиной МС выявляются признаки атеросклероза или развивается СД типа 2, в таких случаях логично расценивать ситуацию, как МС, осложненный развитием атеросклероза или СД.

Диагноз «метаболический синдром» в МКБ – 10 (ВОЗ, 1998) отсутствует. Рубрицированы лишь ЭАГ (ГБ) – код I 10 и ожирение – код E 66.9. В диагнозе может быть либо двойная кодировка (I 10 и E 66.9), в зависимости от превалирования тот или иной код ставится на первое место. В диагностических заключениях описываются все составляющие данного симптомокомплекса.

Так как повышение АД при МС является следствием абдоминального ожирения, ИР и ГИ. АГ при этом состоянии носит вторичный характер и является симптоматической, за исключением случаев, когда ГБ возникла до появления признаков МС.

### Примеры диагностических заключений

Диагноз: Артериальная гипертония 2 степени, риск 2 (высокий).

Ожирение I ст. (абдоминальный тип). Нарушение толерантности к глюкозе.

Диагноз: Артериальная гипертония 1 степени, риск 3 (высокий).

Ожирение III ст. (абдоминальный тип). Дислипидемия. Нарушение толерантности к глюкозе. Гиперурикемия.

Диагноз: Артериальная гипертония 3 степени, риск 4 (очень высокий).

Ожирение II ст. (абдоминальный тип). Гипертриглицеридемия. Гипергликемия натощак. Гиперурикемия.

Диагноз: Артериальная гипертония 3 степени, риск 4 (очень высокий).

Ожирение II ст. (абдоминальный тип). Дислипидемия.



Диагноз: Ожирение I ст. (абдоминальный тип). Дислипидемия. Нарушение толерантности к глюкозе.

Диагноз: Гипертоническая болезнь II стадии. Степень АГ 3. Дислипидемия. Гипертрофия левого желудочка. Риск 4 (очень высокий). Ожирение II ст. (абдоминальный тип). Нарушение толерантности к глюкозе.

Диагноз: Гипертоническая болезнь III стадии. Степень АГ 3. Дислипидемия. Гипертрофия левого желудочка. Риск 4 (очень высокий). Ожирение II ст. (абдоминальный тип). Нарушение толерантности к глюкозе.

#### **Диагностика метаболического синдрома на уровне первичного звена здравоохранения (в условиях городских, районных поликлиник)**

Метаболический синдром развивается постепенно, и длительное время протекает без явной клинической симптоматики. Наличие МС можно предположить уже при внешнем осмотре пациента и сборе анамнеза. Абдоминальный тип ожирения можно распознать по характерному распределению жировой ткани. Это андроидный тип ожирения, с преимущественным отложением жира в области живота и верхнего плечевого пояса (тип «яблоко»), в отличие от гиноидного (тип «груша») с отложением жира в области бедер и ягодиц.

При абдоминальном ожирении увеличение ОТ отражает суммарное увеличение объема подкожной и висцеральной жировой ткани, расположенной вокруг брыжеечных петель, в большом и малом сальниках, в ретроперитонеальном пространстве.

В отличие от жировой ткани подкожно-жировой клетчатки висцеральный жир представляет собой жировую ткань, являющуюся гормонально-активной и продуцирующей большое количество биологически активных веществ – адипокинов, хемокинов, цитокинов, гормонально-активных протеинов, активно участвующих в развитии метаболических нарушений, процессах воспаления, тромбообразования и атерогенеза. Нейрогуморальная активность

висцерального жира ассоциирована с метаболическими нарушениями (дислипидемией, ИР и СД 2 типа), АГ, а адипокины висцеральной жировой ткани рассматриваются в качестве одного из основных факторов, приводящих к кардиоваскулярному ремоделированию. Именно висцеральное, а не подкожное ожирение ассоциировано с МС.

При прогрессировании ожирения отложение гормонально-активной жировой ткани происходит в таких эктопических локальных жировых депо, как эпикардиальное, периваскулярное, паранефральное.

Эпикардиальный жир является депозитом висцерального жира вокруг сердца, располагается между миокардом и висцеральным перикардом преимущественно в атрио-вентрикулярной и межжелудочковой бороздах, а также по ходу коронарных артерий, имеет мезодермальное происхождение и кровоснабжается ветвями коронарных артерий, при этом отсутствует фасция, разделяющая миокард и эпикардиальный жир, и эти ткани имеют общую микроциркуляцию.

Было показано, что ТЭЖ коррелирует в первую очередь с количеством абдоминального висцерального жира, а не с показателями, отражающими наличие избыточной массы тела. Результаты мета-анализа 9 исследований показали корреляцию ЭхоКГ, определяемой ТЭЖ, с наличием МС вне зависимости от используемых критериев диагностики данного состояния, причем различия показателя были обусловлены этнической принадлежностью.

В ряде многочисленных исследований было установлено, что ТЭЖ связана с выраженностью различных компонентов и маркеров МС (ДАД, СРБ, фибриногеном, индексом ИР НОМА-IR, липидами плазмы), коррелирует с маркерами нейрогуморальной активности висцерального жира (резистин, лептин, адипонектин), наличием субклинических органных поражений и факторов высокого кардиоваскулярного риска.

Таким образом, ТЭЖ, ассоциированная с различными факторами ССР, может играть роль в развитии ожирением-обусловленного атеро-

склероза, о чем свидетельствуют результаты исследований об атерогенном эффекте эпикардиального жира на развитие коронарной болезни сердца и ее субклинических маркеров, сочетании параметров эпикардиальной жировой ткани с морфологическими характеристиками атеросклеротических бляшек в коронарных артериях, степени тяжести стенозирующего коронарного атеросклероза, наличием субклинического каротидного атеросклероза.

Известно, что гормонально-метаболические сдвиги, характерные для ожирения, могут напрямую воздействовать на структуру миокарда. Повышенный уровень адипокинов и ангиотензина-II вызывает пролиферацию фибробластов и нарастание продукции коллагена, ведущих к выраженному фиброзу эпикардиальной ткани, который при эпикардиальном ожирении развивается быстрее и может предшествовать развитию гипертрофии миокарда левого желудочка, в результате чего увеличивается его жесткость и возникает картина диастолической дисфункции. В ряде исследований было показано, что ТЭЖ ассоциируется с нарушенной диастолической функцией левого желудочка, с ремоделированием левого предсердия у пациентов с фибрилляцией предсердий. При этом висцеральное ожирение и, в частности, эпикардиальное, является фактором прогрессирования фиброза не только миокарда, но и артериальной сосудистой стенки, что отражает наличие ассоциации ТЭЖ с параметрами артериальной жесткости (скоростью пульсовой волны).

Все это позволяет предложить использование ТЭЖ в качестве дополнительного и возможно даже альтернативного по отношению к ОТ критерия висцерального ожирения при диагностике МС. Кроме того, изучение ТЭЖ с помощью эхокардиографии может стать потенциально простым и воспроизводимым методом оценки вероятности наличия маркеров субклинической стадии ССЗ, в первую очередь субклинического атеросклероза, что будет полезным для прогнозирования величины ССР дополнительно к его оценке с

помощью шкалрискометров (SCORE, PROCAM).

При наличии у пациента абдоминального типа ожирения необходимо подробно выяснить анамнез заболевания, жизни, наследственности и провести дополнительные исследования. Это может иметь значение не только для диагностики МС, оценки прогноза, но и при определении тактики лечения.

Рекомендуемые исследования:

- Взвешивание пациента и измерение роста для вычисления ИМТ.
- Наиболее простой метод косвенного определения абдоминального типа ожирения состоит в антропометрическом измерении ОТ.
- Биоимпедансометрия – скрининговый метод оценки состава тела, включающий содержание общего и висцерального жира.
- Прямая оценка висцерального жира, например, ТЭЖ с помощью ЭхоКГ.
- Для выявления нарушений углеводного обмена применяется определение глюкозы в крови натощак и через 2 часа после перорального приема 75 г глюкозы – ПТТГ.
- Определение в крови показателей липидного обмена (ОХС и ТГ).
- Определение уровня мочевой кислоты.
- Измерение уровня АД методом Короткова.
- Определение уровня общего тестостерона, глобулина, связывающего половые стероиды и расчет свободного тестостерона.

#### Диагностика метаболического синдрома в условиях стационаров и специализированных клиник

Диагностические возможности специализированных стационаров и клиник позволяют расширить возможности выявления МС за счет определения более полного липидного спектра и мониторингирования уровня АД. В таких лечебных уч-

реждениях существует возможность определения уровня инсулина в крови по показателям иммунореактивного инсулина и С-пептида, на основании изучения которых можно выявить ГИ и оценить чувствительность периферических тканей к инсулину. Эти показатели позволят наиболее точно и корректно судить о наличии у больного МС и определить тактику лечения.

Рекомендуемые исследования:

- Определение степени ожирения путем вычисления ИМТ.
- Измерение ОТ для установления типа ожирения.
- Определение ТЭЖ по ЭхоКГ.
- Определение массы абдоминального жира методом КТ или МРТ – только для научных исследований.

Для выявления нарушений углеводного обмена применяется определение глюкозы в крови натощак и через 2 часа после перорального приема 75 г глюкозы – или ПТТГ.

Выявление ИР:

- Непрямые методы с оценкой эффектов эндогенного инсулина:
- ПТТГ с определением инсулина.
- Внутривенный ТТГ.

Прямые методы, оценивающие эффекты инсулина на метаболизм глюкозы (для научных исследований):

- Инсулиновый тест толерантности.
- Эугликемический гиперинсулинемический клэмп.

Выявление АГ:

- Офисное измерение АД.
- СМ АД.

Определение необходимых лабораторных показателей:

- ОХС в сыворотке крови.
- ТГ в сыворотке крови.
- ХС ЛПВП в сыворотке крови.
- ХС ЛПНП в сыворотке крови.
- Мочевой кислоты в сыворотке крови.
- Наличие МАУ.

Определение показателей гемостаза (ингибитор активатора плазминогена-1, фибриноген, фактор VII, фактор Виллебранда и т.д.).

При необходимости дифференциальной диагностики МС с болез-

нью Иценко-Кушинга, акромегалией, феохромоцитомой, гипотиреозом и другими эндокринными заболеваниями, сопровождающимися АГ, ожирением и ИР необходимо проведение дополнительных методов обследования:

- КТ или МРТ гипофиза и надпочечников.
- УЗИ щитовидной железы.
- Определение содержания в крови гормонов (кортизола, альдостерона, ренина, АКТГ, пролактина, гормона роста, тиротропного гормона, трийодтиронина, тироксина и т.д.).
- Определение уровня общего тестостерона, глобулина, связывающего половые стероиды и расчет свободного тестостерона.

#### Методы диагностики метаболического синдрома Выявление ожирения.

Выявление производится на стандартизованных весах. Во время взвешивания на пациенте не должно быть тяжелой одежды и обуви. Пациентов следует взвешивать каждый раз в сходной одежде и примерно в одно и то же время дня.

#### Расчет ИМТ

ИМТ (индекс Кетле) определяется по формуле:

$$\text{ИМТ} = \text{ВЕС (кг)} / \text{рост (м)}^2$$

По показателю ИМТ можно определить степень ожирения и степень риска сердечно-сосудистых осложнений.

#### Измерение окружности талии.

Для выявления типа ожирения и его выраженности производится измерение ОТ.

ОТ измеряют в положении стоя, на пациентах должно быть только нижнее белье. Точкой измерения является середина расстояния между вершиной гребня подвздошной кости и нижним боковым краем ребер. Она обязательно должна находиться на уровне пупка. Мерную ленту следует держать горизонтально.

Показатель ОТ в некоторых исследованиях применяется как самостоятельный признак АО и косвенный признак ИР. Показатель ОТ отражает высокостепенные взаимосвязи АО со снижением чувстви-



тельности периферических тканей к инсулину, ГИ и АГ.

При ОТ >94 см у мужчин и >80 см у женщин можно предположить наличие у пациента АО.

Более точное определение массы висцерального жира возможно при КТ или МРТ.

**Неинвазивные методы оценки жировой ткани и висцерального жира.** Биоимпедансометрия – точная и доступная оценка состава тела, результаты которой сопоставимы с данными эталонного метода МРТ.

Биоимпедансометрия является скрининговым методом, вошедшим в стандарты обследования в Центрах здоровья в рамках государственной программы по формированию здорового образа жизни «Здоровая Россия». Метод биоэлектрического импеданса основан на измерении параметров электрического импеданса (активного сопротивления) с использованием слабых электрических импульсов (50 КГц), которые свободно проходят через жидкие составляющие мышечных тканей и с трудом через жировую ткань.

Метод позволяет оценивать абсолютные и относительные значения компонентов состава тела (воды, мышечной и жировой ткани), измерять содержание висцерального жира (>130 см<sup>2</sup> сочетается с ИР и метаболическими нарушениями), определять основной обмен, риск развития МС.

Диапазон 1–12 указывает на нормальное содержание висцерального жира, диапазон 13–59 на повышенный уровень висцерального жира. Использование данного критерия позволяет уточнить ССР, как у лиц с нормальной, так и повышенной ОТ, составить эффективные индивидуальные диетологические рекомендации.

**Измерение ТЭЖ.** В 2003 г. Iacobellis, et.al. впервые описали новый метод изучения висцерального жира, который заключался в определении ТЭЖ с помощью трансоракальной ЭхоКГ. Согласно ему, степень эпикардального ожирения можно оценить с помощью определения линейной ТЭЖ ЭхоКГ в В-режиме в стандартной левой парастернальной позиции по длинной и короткой оси ЛЖ.

Измерение ТЭЖ в этой позиции является наиболее оптимальным, т.к. позволяет наиболее точно визуализировать и измерить ТЭЖ за ПЖ, местом его наибольшего скопления. ЭЖ определяется как ЭХО – негативное пространство между свободной стенкой миокарда ПЖ и висцеральным листком перикарда, его толщина измеряется перпендикулярно свободной стенки ПЖ в конце систолы в 3 последовательных сердечных сокращениях (фиксировать среднее значение). Измерение необходимо проводить по линии максимально возможной перпендикулярной аортальному кольцу, которое должно использоваться как анатомический ориентир. В парастернальной позиции по короткой оси ЛЖ на уровне папиллярных мышц ТЭЖ измеряется также за свободной стенкой ПЖ по линии перпендикулярной межжелудочковой перегородки.

В настоящий момент не найдена та универсальная количественная единица ТЭЖ, при которой можно говорить о повышенном ССР у пациентов, не определена верхняя граница нормы для данного параметра. Многочисленные исследования по оценке ТЭЖ проводились на группах лиц, различающихся по полу, возрасту, уровню АД, наличию кардиометаболических ФР и ССЗ, что не позволяет использовать единую величину ТЭЖ для оценки вероятности наличия субклинических или клинически значимых ПОМ и величины ССР для всех групп пациентов. Этот факт требует, вероятно, установления пороговых величин ТЭЖ в зависимости от пола, возраста, уровня АД и наличия других факторов ССР.

Для пациентов с АО в возрасте от 30 до 55 лет и асимптомных в отношении ССЗ целесообразно использовать величину ТЭЖ в 6 мм в качестве пороговой при оценке вероятности наличия субклинических органических поражений, в первую очередь, МАУ, субклинического каротидного атеросклероза и повышенной сосудистой жесткости.

**Выявление артериальной гипертензии.** АГ является одним из симптомов, составляющих МС. У больных с метаболическими на-

рушениями АГ имеет свои особенности: более выраженные нарушения суточного ритма АД, более высокие показатели нагрузки давлением в ночные часы и повышенную вариабельность по сравнению с больными ГБ без метаболических нарушений.

АГ можно выявить путем офисного измерения АД по методу Короткова либо методом СМ АД.

Правила измерения АД:

- АД в положении сидя измеряют утром в одно и то же время при каждом визите
- АД нужно измерять на одной и той же руке, используя точно откалиброванный тонометр; необходимо применять манжетку соответствующего размера и отмечать использование манжетки иного размера и все другие изменения процедуры измерения АД.
- Пациент должен сидеть в кресле, его рука должна лежать на подлокотнике примерно на уровне сердца; перед измерением АД пациент должен отдыхать в кресле не менее 5 мин.
- Пациенты не должны курить или употреблять содержащие кофеин напитки по меньшей мере в течение 30 мин., предшествующих измерению АД.
- Повторное измерение АД производится через 3–5 мин. Если различие диастолического АД при этих двух измерениях будет менее 5 мм рт. ст. – производится третье измерение АД и средняя величина между тремя измерениями заносится в индивидуальную карту больного.
- Если различие ДАД при первых двух измерениях составит >5 мм рт. ст., то измерения необходимо повторить после не менее чем 15-минутного отдыха пациента.
- При первом посещении пациента АД измеряется на обеих руках как стоя, так и сидя.
- Манжетку для измерения АД накладывают на руку с наибольшим значением АД при наличии значимых различий этого показателя на руках. Она подбирается соответственно размеру руки и должна охваты-

вать не менее 80% окружности плеча. Стандартная манжетка должна быть шириной 13–15 см и длиной 30–35 см. Имеются также манжетки большего и меньшего, чем стандартный размеров. Нижний край манжетки должен находиться на 2 см выше локтевой ямки. При несоблюдении этих условий показатели измерений могут быть искажены – повышены, либо понижены.

Офисное измерение АД не позволяет оценить особенности суточного профиля АД. Кроме того, применение только этого метода в ряде случаев может приводить к гипердиагностике в связи с существованием феномена «белого халата».

Методика СМАД позволяет тщательно изучить суточный профиль АД, вариабельность, степень ночного снижения и утренних подъемов АД. У пациентов с МС при нормальных дневных показателях АД возможно отсутствие его адекватного снижения в ночные часы, что является характерным для данной категории больных. Эти данные можно получить только с применением СМАД.

Интервалы измерений в дневные часы должны составлять 15 мин., а в ночные часы – 30 мин. Именно при соблюдении таких интервалов результаты будут статистически достоверны. Устанавливать монитор необходимо в утренние часы. Исследование должно продолжаться 26–28 ч. Его целесообразно проводить в течение обычного рабочего дня и для сравнения в течение выходного дня. Пациент должен вести дневник, в котором будут отражены его действия, периоды отдыха и сна, жалобы. Данные СМАД можно анализировать при наличии 85% успешных измерений. Нормальными значениями АД для периода бодрствования приняты 135/85 мм рт. ст., а для периода сна – 120/70 мм рт. ст. Допустимая степень снижения АД в ночные часы составляет 10–20%. Различные приборы для измерения СМАД имеют свою программу обработки результатов. Существуют стандартные и дополнительные показатели СМАД.

К стандартным показателям СМАД относятся:

- средние, максимальные и минимальные показатели САД, ДАД, пульсового АД, частоты сердечных сокращений за сутки, в дневные и ночные часы;
- показатели нагрузки давлением (индекс площади, индекс времени, индекс измерений) в разные периоды суток;
- вариабельность САД, ДАД, пульсового АД и частоты сердечных сокращений в разное время суток;
- суточный индекс, характеризующий степень ночного снижения АД.

### Методы диагностики инсулинорезистентности

Существуют прямые и непрямые методы оценки действия инсулина.

Непрямые методы направлены на оценку эффектов эндогенного инсулина. К ним относятся: пероральный глюкозотолерантный тест (ПГТТ), внутривенный глюкозотолерантный тест (ВВГТТ).

При проведении прямых методов осуществляется инфузия инсулина и оцениваются его эффекты на метаболизм глюкозы. К ним относятся: инсулиновый тест толерантности (ИТТ), эугликемический гиперинсулинемический клэмп тест (ЭГК), инсулиновый супрессивный тест (ИСТ)

ПГТТ – самый простой способ определения нарушения чувствительности тканей к инсулину. Методика проведения теста состоит в измерении уровней глюкозы и инсулина в крови натощак и через 30, 60, 90 и 120 мин. после приема внутрь пациентом 75 г сухой глюкозы, растворенной в 200 мл воды. Определение уровня плазменной концентрации инсулина широко используется как косвенный способ оценки чувствительности к инсулину. Оценивается уровень инсулина как натощак, так и после нагрузки глюкозой. Значимая ИР приводит к возрастанию плазменных показателей инсулина. В ряде исследований для оценки действия инсулина используется гликемический индекс, рассчитываемый по соотношению содержания глюкозы натощак к инсулину натощак,

а также инсулиноглюкозный индекс, представляющий собой отношение площади под кривой инсулина к площади под кривой глюкозы.

### Инсулин-модифицированный ВВГТТ.

Основные преимущества ВВГТТ по сравнению с ПГТТ заключаются в том, что абсорбция глюкозы происходит быстрее и не зависит от функционирования кишечной стенки. Кроме того, ВВГТТ – динамический тест, позволяющий воспроизвести нормальную физиологическую модель действия инсулина. В отличие от ЭГК теста ВВГТТ позволяет оценить обе фазы секреции инсулина. К недостаткам метода ВВГТТ относится сложность его выполнения: требуется два внутривенных доступа, пробы крови забираются часто (15 раз) в течение длительного времени (3 ч.).

#### Методика проведения теста:

Проведение теста начинают в период с 8.30 до 9.00 часов утра после 30 мин. отдыха в положении лежа. Во время проведения теста пациенты должны находиться в расслабленном состоянии, исключаются курение, прием пищи и воды, физические нагрузки. Тест проводится не менее чем через 12 ч. после последнего приема пищи.

В стерильных условиях устанавливают два кубитальных венозных катетера. В один из них с целью стимуляции эндогенной секреции инсулина болюсно вводят 40% раствор глюкозы в течение 2-х мин. из расчета 0,3 г/кг массы тела с последующим частым (15 раз за 3 ч.) заборами крови для определения уровня глюкозы, инсулина и С-пептида. На 20-й мин. от введения глюкозы внутривенно болюсно вводят инсулин короткого действия из расчета 0,03 Ед/кг массы тела. Схема забора крови: –10, –5, 2, 4, 8, 19, 22, 25, 27, 30, 40, 50, 70, 90 и 180 мин (за 0 точку принимают время введения глюкозы). Образцы крови центрифугируют со скоростью 3000 оборотов в мин. в течение 30 мин.

Для интерпретации полученных результатов используется модель, предложенная Bergman, et.al. За нормальную чувствительность к инсулину принимались значения индекса  $S_I = 4,0 \times 10^{-4} - 8,0 \times 10^{-4} \text{ min}^{-1} (\text{мкЕдмл})^{-1}$ .



Общепризнано, что «золотым стандартом» для определения чувствительности тканей к инсулину является метод ЭГК. В его основе лежит прерывание физиологической взаимосвязи уровня глюкозы и инсулина в организме путем контролируемого поддержания концентрации глюкозы в крови на заданных нормо- или гипергликемическом уровнях. Методика проведения этого теста представляет собой постоянную внутривенную инфузию инсулина со скоростью 1 МЕ/мин. на 1 кг массы тела и повторные инфузии глюкозы. При этом каждые 5 мин определяют уровень глюкозы крови для определения необходимой скорости ее инфузии, требуемой для поддержания эугликемии. Через определенный период времени, но не менее 120 мин, устанавливается равновесие, когда скорость инфузии глюкозы равна ее периферической утилизации. В настоящее время это делается с помощью компьютерной программы PAC-BERG, встроенной в специальную систему для инфузий (Биостатор).

Техника ЭГК по сравнению с другими описанными методиками имеет ряд преимуществ: возможна точная количественная оценка индекса чувствительности к инсулину  $S_i$  в условиях стабильного уровня гликемии, корректное сравнение показателей у различных групп больных, что делает возможным дифференцированно изучать влияние различных концентраций инсулина и глюкозы на состояние чувствительности к инсулину. Недостатки метода определяются его сложностью, дороговизной, необходимостью наличия специальной технической поддержки и обученного персонала. Кроме того, создаваемые экспериментом условия не являются физиологичными. В связи с этим его широкое применение в современных клинических и эпидемиологических исследованиях оказывается невозможным и ограничивается рамками специальных научных исследований.

**Выявление нарушений углеводного обмена.** НТГ определяет концентрацией глюкозы в крови в диапазоне между нормальными и характерными для СД значениями, полученными в ходе проведения

ТТГ. НТГ, вероятно, можно отнести к преддиабетическому состоянию, хотя не всегда при этом развивается СД.

Для выявления нарушений углеводного обмена применяется определение глюкозы в крови натощак и через 2 ч. после перорального приема 75 г глюкозы – или ПТТГ.

Для диагностики нарушений углеводного обмена необходимо учитывать одновременно оба показателя ТТГ – уровень глюкозы в крови натощак и через 2 ч. после нагрузки глюкозой. Это позволит повысить выявляемость СД и НТГ.

**Выявление нарушений липидного обмена.** ДЛП является одним из основных и наиболее часто встречающихся у пациентов с МС диагностических критериев этого синдрома.

Всем пациентам необходимо проводить определение содержания в крови уровней ОХС, триглицеридов, ХС ЛПНП и ХС ЛПВП. Это поможет не только выявить наличие ДЛП, но и оценить тип нарушений липидного обмена, что необходимо для уточнения прогноза заболевания и определения необходимости и тактики лечения. Для больных с МС, как уже было сказано, наиболее характерными нарушениями показателей липидтранспортной системы является ГТГ, повышение ХС ЛПНП, снижение ХС ЛПВП. Гиперхолестеринемия может быть непостоянным признаком нарушения липидного обмена при МС.

### У мужчин с предполагаемым андрогенным дефицитом

А. Расстройства сексуальной функции:

- снижение либидо, или сексуального желания
- эректильная дисфункция (расстройство половой функции, в результате которого мужчина не может достигать увеличения объема полового члена, его отвердения и выпрямления, а также поддерживать эрекцию полового члена на время, достаточное для совершения достаточной продолжительности полового акта в полном объеме)

- расстройства оргазма, или снижение его яркости, недостаточное сексуальное возбуждение, связанное с сильным чувством наслаждения и удовлетворения
- расстройства эякуляции (постоянное или эпизодически повторяющееся наступление эякуляции до, во время или сразу после введения полового члена во влагалище)
- поллакиурия, или учащенное мочеиспускание (вне связи с доброкачественной гиперплазией предстательной железы)

Б. Вегетососудистые расстройства:

- внезапная гиперемия лица, шеи, верхней части туловища
- чувство жара («приливы»)
- колебания уровня АД
- кардиалгии
- головокружение
- чувство нехватки воздуха

В. Психоэмоциональные расстройства:

- повышенная раздражительность
- быстрая утомляемость
- ослабление памяти и внимания
- бессонница
- депрессивные состояния
- снижение общего самочувствия и работоспособности

Г. Соматические расстройства:

- уменьшение количества мышечной массы и силы
- увеличение количества жировой ткани
- снижение плотности костной ткани
- гинекомастия, или доброкачественное увеличение молочной железы у мужчин с гипертрофией желез и жировой ткани
- появление или нарастание выраженности висцерального ожирения
- уменьшение количества волос на лице и теле
- истончение и атрофия кожи.

### Дифференциальная диагностика метаболического синдрома

Абдоминальный тип жирения, АГ и нарушения метаболизма углеводов и жиров, характерные для МС,

наблюдаются также при болезни и синдроме Иценко-Кушинга. Даже внешний вид пациентов с МС и болезнью Иценко-Кушинга зачастую идентичен, что требует проведения дифференциальной диагностики именно с этим заболеванием.

Для дифференциальной диагностики с тем или иным эндокринным заболеванием, протекающим со сходной с МС симптоматикой, необходимо использовать дополнительные методы исследования.

КТ надпочечников позволит установить или исключить первичную патологию надпочечников.

КТ или ядерно-магнитно-резонансная томография (ЯМР) гипофиза позволит судить о его функционально-структурном состоянии и установить наличие или отсутствие микро- или макроаденом гипофиза.

Для болезни Иценко-Кушинга характерно наличие опухоли гипофиза и двусторонняя гиперплазия надпочечников. Синдром Иценко-Кушинга может быть обусловлен односторонним поражением надпочечников (кортикостерома, аденокарцинома коры надпочечников).

Дополнительную помощь в дифференциальной диагностике могут оказать гормональные методы исследования. С этой целью определяют содержание в крови кортизола, альдостерона, АКТГ, пролактина, тиреотропного гормона и т.д.

У пациентов с МС также может наблюдаться небольшое повышение уровней кортизола, пролактина, тиреотропного гормона, АКТГ, но при первичной эндокринной патологии превышение концентрации этих гормонов будет в десятки и сотни раз больше нормальных значений.

При подозрении на наличие альдостеромы определение содержания альдостерона и ренина окажет помощь в дифференциальной диагностике.

Выявлению феохромоцитомы будет способствовать, наряду с КТ надпочечников и парааортальной области, исследование катехоламинов в крови и моче и ванилилминдальной кислоты (ВМК) в моче, особенно в период после гипертонического криза.

Нечасто удается выявить органическую причину ожирения, лишь у 1 из 1 тыс. пациентов можно обнаружить заболевание, приводящее к повышению массы тела. Тем не менее, тщательное обследование пациентов для выявления возможной причины ожирения необходимо, т.к. это в значительной степени влияет на тактику лечения.

### Основные принципы лечения метаболического синдрома

Главными целями лечения больных с МС следует считать:

- снижение массы тела,
- достижение хорошего метаболического контроля,
- достижение оптимального уровня АД,
- предупреждение острых и отдаленных сердечно-сосудистых осложнений.

Основными звеньями патогенеза МС и его осложнений являются ожирение, ИР, нарушение углеводного обмена, ДЛП и АГ. При этом данный симптомокомплекс может протекать с преобладанием нарушения того или иного вида обмена, что в конечном итоге определяет приоритетные направления его терапии в том или ином случае.

Краеугольным камнем в лечении МС являются немедикаментозные мероприятия, направленные на снижение массы тела, изменение стереотипов питания, отказ от вредных привычек, таких как курение и злоупотребление алкоголем, повышение физической активности, то есть формирование так называемого здорового образа жизни. Присоединение медикаментозных методов лечения не исключает немедикаментозных мероприятий, и должно проводиться параллельно. Немедикаментозное лечение является более физиологичным, доступным и не требует больших материальных затрат, в то же время необходимы значительные усилия со стороны врачей и самого больного, т.к. проведение данного вида лечения связано с затратами дополнительного времени. Эти мероприятия должны проводиться пожизненно потому, что ожирение

относится к хроническим заболеваниям.

Немедикаментозное лечение МС включает диетические мероприятия и физические упражнения, результатом которых должно быть уменьшение выраженности ожирения. Снижение массы тела и, особенно, массы висцерального жира способствует коррекции метаболических нарушений, повышению чувствительности тканей к инсулину и снижению АД, значительно уменьшая и отдаляя риск осложнений. При недостаточной эффективности немедикаментозных методов лечения или наличии определенных показаний возникает необходимость медикаментозной или даже хирургической коррекции веса тела, но эти мероприятия должны осуществляться только на фоне продолжающихся немедикаментозных вмешательств. Определяя медикаментозную тактику лечения ожирения, необходимо помнить о высокой степени ССР у больных МС и учитывать влияние на него лекарственных средств.

В случае преобладания изменений углеводного обмена, заключающихся в нарушении толерантности к углеводам, отсутствии достаточного эффекта от немедикаментозных мероприятий и высокой степени риска развития СД или атеросклероза, показано присоединение препаратов, влияющих на чувствительность тканей к инсулину и углеводный обмен периферического действия.

Преобладание в клинической картине МС ДЛП может служить основанием для назначения гиполипидемической терапии. Показания к назначению данного вида терапии определяются степенью ССР и критическим уровнем основных показателей липидного обмена. Важным условием терапии, направленной на улучшение углеводного и липидного обменов, является достижение целевых уровней глюкозы и липидов, что снижает степень риска развития СД, атеросклероза и ССЗ и повышает продолжительность жизни больных МС.

Лечение АГ относится к патогенетической терапии МС, поскольку как уже говорилось ранее, она мо-



жет вносить определенный вклад в формирование и прогрессирование данного синдрома. При этом необходимо учитывать влияние того или иного антигипертензивного препарата на углеводный и липидный обмены. Преимуществом должны пользоваться лекарственные средства, по крайней мере, нейтрально действующие на обменные процессы, еще лучше, если они будут обладать свойствами снижать ИР и улучшать показатели углеводного и липидного обменов. Недопустимо применение препаратов с заведомо известным негативным влиянием на ИР и метаболические процессы. Еще одним из важных условий антигипертензивной терапии является достижение целевых уровней АД – <140/90 мм рт. ст., т.к. именно при условии достижения этих уровней наблюдается наименьшее число СС осложнений.

#### Немедикаментозное лечение ожирения

Для улучшения клинического статуса пациентов с АГ и ожирением необязательно снижать вес до «идеальных» показателей. Достаточно уменьшить его на 5–10% от исходного. Быстрая же потеря веса, наоборот, может явиться определенным стрессом для организма и иметь печальные последствия.

Немедикаментозные мероприятия по снижению веса включают в себя:

- умеренно гипокалорийную диету,
- обучение больных правильному образу жизни с изменением пищевых привычек,
- ведение дневника питания,
- физические упражнения.

Основным и наиболее физиологичным методом лечения является рациональное питание. Понятие «рациональное питание» включает в себя не только употребление «полезных» и исключение «вредных» продуктов, рациональный режим приемов пищи, правильное сочетание продуктов, способы приготовления пищи без жиров, но и определенное поведение в процессе каждого приема пищи.

Особое внимание рациональному питанию должны уделять не только лица уже страдающие ожирением, но и те, у кого имеется наследственная предрасположенность к ожирению, СД, АГ и атеросклерозу. В этом случае правильное питание будет служить средством профилактики развития этих заболеваний.

Ни в коем случае нельзя допускать голодания. Это неприемлемый способ лечения ожирения. При голодании клетки тканей человека не получают глюкозу – основной источник энергии и переходят на альтернативный источник питания – жиры. В результате распада собственных жировых депо происходит накопление СЖК, а их избыток распадается с образованием кетонных тел.

Необходимо рекомендовать такое ограничение суточной калорийности, которое пациент сможет соблюдать пожизненно без постоянного чувства голода, снижения настроения и ухудшения самочувствия.

Краткосрочные медикаментозные и немедикаментозные мероприятия, направленные на снижение веса не оправдали себя. Нельзя резко ограничивать калорийность на короткий срок, т.к. это не помогает изменить стереотип питания, а способствует компенсаторному снижению скорости основного обмена и, следовательно, быстрой прибавке веса после прекращения данного диетического режима, что ведет к низкой комплаентности больных. Чтобы повысить приверженность пациентов лечению, нужно ставить реально достижимые цели.

Для составления сбалансированной диеты нужно рассчитать количество калорий, которое допустимо употребить за сутки с учетом индивидуальных энергозатрат. И из расчета суточной нормы калорий можно составить меню на весь день. При этом можно употреблять продукты с учетом привычных пристрастий, но менять соотношение «вредных» и «полезных» продуктов согласно имеющимся рекомендациям.

Для вычисления суточной потребности в калориях сначала нужно рассчитать скорость основного обмена, в зависимости от пола, возраста и

массы тела:

#### Расчет скорости основного обмена:

Женщины

- 18–30 лет:  $0,0621 \cdot \text{реальная масса тела в кг} + 2,0357$
- 31–60 лет:  $0,0342 \cdot \text{реальная масса тела в кг} + 3,5377$
- >60 лет:  $0,0377 \cdot \text{реальная масса тела в кг} + 2,7545$

Мужчины

- 18–30 лет:  $0,0630 \cdot \text{реальная масса тела в кг} + 2,8957$
- 31–60 лет:  $0,0484 \cdot \text{реальная масса тела в кг} + 3,6534$
- >60 лет:  $0,0491 \cdot \text{реальная масса тела в кг} + 2,4587$
- Полученный результат умножают на 240.

#### Расчет суммарного расхода энергии с поправкой на физическую активность:

Скорость основного обмена, полученную в предыдущей формуле (№1), следует умножить на коэффициент, отражающий физическую активность:

- 1,1 (низкая активность)
- 1,3 (умеренная активность)
- 1,5 (высокая активность)

Полученный результат будет отражать суточную потребность килокалорий с учетом физической активности, рассчитанную индивидуально.

Для того чтобы постепенно, без вреда для здоровья снизить вес, нужно уменьшить калорийность пищи на 500–600 ккал в сутки, т.е. из числа, полученного из формулы (№2), вычесть 500–600 ккал.

Пример:

Женщина, 35 лет, вес – 100 кг, работа связана с высокими физическими нагрузками.

$$0,0342 \cdot 100 \text{ кг} + 3,5377$$

$$6,9577 \cdot 240 = 1669,8 - 1670$$

$$1670 \cdot 1,5 = 2505 \text{ ккал}$$

$$2505 - 500 = 2005 \text{ ккал.}$$

Для того чтобы женщине в приведенном примере постепенно снизить вес, суточная калорийность ее рациона не должна превышать 2005 ккал.

Основной источник калорий – жиры, причем, растительные жиры не менее калорийны, чем животные, хотя и менее «вредные». На долю жиров должно приходиться не более 30%

от общего числа калорий в суточном рационе, животных жиров – до 10% и растительных – до 20%.

Углеводы – основной источник энергии для организма. Подсчитывать количество углеводов особенно тщательно нужно больным СД. Доля углеводов в суточном рационе должна составлять 50%.

Белки – это главный «строительный материал» для всех тканей и клеток организма. Суточная норма потребления белка составляет 15–20% суточного рациона.

Для тех пациентов, которые не хотят считать калории можно предложить более легкий способ снизить потребление жиров. Следует произвести замену продуктов с высоким содержанием жиров и калорий на обезжиренные и низкокалорийные.

Поскольку неправильное пищевое поведение и привычки у пациентов с ожирением формируются десятилетиями, менять их нужно постепенно, в течение длительного времени. Безвредным для здоровья принято считать потерю веса на 2–4 кг в месяц.

Самостоятельно больные с ожирением не в состоянии справиться с такими задачами. Большая роль в помощи пациенту отводится лечащему врачу. Однако и сам пациент должен занимать активную позицию, стремиться изменить образ жизни. Необходимо обучение больных, при этом очень важно установление партнерских отношений между врачом и пациентом. Для того чтобы заинтересовать пациента, врач должен помочь понять ему природу его заболевания и объяснить какую опасность для здоровья и жизни оно представляет. Кроме того, пациент должен осознать, что качество и эффективность самоконтроля могут значительно снизить материальные затраты на лечение.

Для достижения успеха в работе с пациентами необходимо войти к ним в доверительные отношения и ни в коем случае не осуждать, т.к. больные очень часто страдают от чувства стыда, связанного с переизбытком. Пациенты должны быть уверены, что врач разделяет их веру в способность справиться с поставленной задачей.

Изменить пищевое поведение пациенту помогает ведение дневника питания. Это дисциплинирует пациента, способствует упорядочению рациона, формируя осознанное отношение к изменению режима и качества питания. Кроме того, ведение дневника помогает врачу оценить пищевые привычки и количество реально съедаемой пищи, что позволяет корректировать диету.

До начала работы над изменением своего питания и в процессе приобретения навыков рационального питания пациент должен по крайней мере 1 раз в неделю описать каждый свой прием пищи за весь день – время приема, количество порций и наименование продуктов. Затем самому, а лучше с помощью врача проанализировать свои записи. Ведение дневника питания помогает понять больному ошибки в выборе продуктов и их количестве.

Очень важно повышение физической активности, которое следует расценивать как важную часть программы по снижению массы тела. Было показано, что повышение физической активности не только способствует большей потере веса, но и позволяет сохранить достигнутый результат.

Перед тем как начать занятия и выбрать вид физических упражнений, пациенту необходимо посоветоваться с врачом. Физические нагрузки и упражнения должны приносить удовольствие больному и хорошо переноситься. Если по состоянию здоровья врач запрещает пациенту заниматься аэробикой и шейпингом это не значит, что нельзя увеличить физическую активность. Самый простой, но достаточно эффективный способ повысить физическую активность – это ходьба. Причем важен не темп ходьбы, а пройденное расстояние. Например, один час ходьбы сжигает 400 ккал, а бег трусцой 20–30 минут лишь 250–375 ккал. Физическая активность может заключаться в играх, прогулках, работе в саду или занятиях спортом, например, плаванием. Врачу необходимо выяснить предпочтения пациента и исходя из этого рекомендовать ему тот или иной вид физической нагрузки.

## Медикаментозное лечение ожирения

Гипокалорийная диета и повышение физической активности являются основой программы по снижению веса, однако, часто только при их применении трудно достичь желаемого результата. Еще труднее, снизив вес, поддержать его на достигнутом уровне. Поэтому в ряде случаев необходимо к немедикаментозным методам лечения ожирения добавлять лекарственные препараты, снижающие вес.

Показанием к их применению является наличие:

ИМТ > 30 кг/м<sup>2</sup> или ИМТ > 27 кг/м<sup>2</sup>, в сочетании с АО, наследственной предрасположенностью к СД 2 типа и наличием ФР СС осложнений (ДЛП, АГ и СД 2 типа).

В настоящее время безопасным для лечения ожирения у пациентов с высоким ССР является препарат периферического действия – орлистат.

Орлистат тормозит всасывание жиров пищи в желудочно-кишечном тракте вследствие ингибирования желудочно-кишечных липаз – ключевых ферментов, участвующих в гидролизе ТГ пищи, высвобождении жирных кислот и моноглицеридов. Это приводит к тому, что ~30% ТГ пищи не переваривается и не всасывается, что позволяет создать дополнительный дефицит калорий по сравнению с применением только гипокалорийной диеты.

## Хирургическое лечение ожирения

Избыточный вес в настоящее время является бичом жителей развитых стран. С середины 20-го столетия врачи стали разрабатывать методы коррекции избыточного веса, в т.ч. хирургические. В отдельную отрасль медицины вылилось особое направление хирургии – бариатрическая хирургия (т.е. хирургия ожирения или хирургия избыточного веса). Стали выполняться высокотехнологичные хирургические вмешательства, целью которых было не только стойкое снижение веса пациента, но и избавление его от болезней, вызванных ожирением: АГ, ИБС, болезни позвоночника и суставов, СД и т.п. В 1991 г.



Национальный Институт Здоровья США (National Institute of Health) опубликовал специальные показания для бариатрической хирургии:

«Хирургическая интервенция является опцией выбора для тщательно отобранных больных с клинически тяжелой степенью ожирения (ИМТ >40 или >35) с коморбидными состояниями и приемлемыми операционными факторами риска».

#### Бандажирование желудка.

В настоящее время наибольшей популярностью пользуется регулируемое БЖ. Суть его заключается в наложении специального бандажа на желудок, разделяющего его на верхний и нижний отделы. Вся пища попадает в верхнюю часть желудка, которая значительно меньше нижней. В результате человек насыщается от употребления малого количества пищи (меньшими порциями на более длительное время) и начинает быстро терять вес.

В данной методике используются специальный бандаж, позволяющий регулировать диаметр переходного отверстия, – сложное устройство, имеющее гидравлическую систему.

Гидравлическая система бандажа представляет собой манжету, которая закреплена на внутренней поверхности кольца, и может раздуваться. Через соединительную трубочку манжета соединена с устройством, которое называется «порт». Порт располагается под кожей живота и предназначен для того, чтобы через него заполнять всю систему жидкостью. При заполнении системы внутренний просвет кольца уменьшается. Удаление же части жидкости из системы приводит к увеличению просвета. Таким образом, можно точно регулировать просвет сужения в зависимости от потребностей пациента.

**Показания к бандажированию желудка.** Основным критерием, который позволяет оценить степень избыточного веса, и, соответственно определить показания к БЖ, является ИМТ. Идеальным показанием к бандажированию желудка является II степень ожирения (т.е. ИМТ от 35 кг/м<sup>2</sup> до 39,9 кг/м<sup>2</sup>), однако это ус-

ловие весьма относительно, поскольку эффективность БЖ доказана как при больших, так и при меньших значениях ИМТ. Окончательное решение о возможности выполнения БЖ принимается во время консультации.

**Как проводится лапароскопическое бандажирование желудка.** Операция проводится под общей анестезией. Установка бандажа осуществляется лапароскопически, то есть через проколы. Длительность операции составляет в среднем 30–40 мин. Операцию условно можно разделить на 2 этапа: установка самого бандажа и установка порта бандажа. Вокруг верхней части желудка накладывается специальное силиконовое кольцо-бандаж. Оно разделяет желудок на 2 отдела, желудок приобретает форму песочных часов. При этом его верхний отдел («малый желудочек») имеет емкость всего 15–20 мл. Пища, попадая в «малый желудочек», задерживается, сразу же посылается сигнал о переполнении желудка, и наступает рефлекторное насыщение. В итоге общее количество потребляемых калорий резко уменьшается, и начинается процесс снижения веса.

Порт бандажа устанавливается в подкожную клетчатку передней брюшной стенки и снаружи не заметен. Порт нужен для осуществления регулировки бандажа, т.е. изменения диаметра желудочного кольца, что позволяет регулировать внутренний просвет переходного отверстия.

Регулировка желудочного бандажа производится не сразу во время операции БЖ, а через 2 мес, только после того, как кольцо хорошо укрепится в тканях. В порт тонкой иглой вводится ~5 мл жидкости. Процедура практически безболезненна и занимает 3–5 мин. Иногда приходится выполнять несколько регулировок.

После наложения кольца на желудок требуется особый режим питания. Особенность его заключается в том, что нельзя одновременно принимать твердую пищу и жидкость. Дело в том, что жидкость может размывать съеденную пищу, и эффект операции БЖ может исчезать. Поэтому пить следует до еды, или через 1–1,5 ч. после еды. Несоблюде-

ние этого принципа приведет к снижению эффективности операции. Надо отметить, что данная методика требует от пациента высокой дисциплины, организованности и готовности существенно изменить свой образ жизни.

БЖ имеет ряд достоинств:

- безопасность (низкая частота развития послеоперационных осложнений), малая травматичность (технология адаптирована к использованию лапароскопической техники), эффективность (позволяет добиться снижения избытка массы тела на 50–65%),
- физиологичность (сохраняется пассаж пищи через все отделы желудочно-кишечного тракта), обратимость (система может быть удалена лапароскопически), регулируемость (предусматривает возможность регулировки диаметра межжелудочного соустья и управления темпами снижения массы тела).

По данным многочисленных исследований и мета-анализов после БЖ процент ПЛВ составляет 47–49% к второму году наблюдения. Ремиссия или улучшение клинического течения СД 2 типа наблюдается в 53–70% случаев за разные временные промежутки. У 70% пациентов улучшается липидный профиль крови, достоверно повышаются ЛПВП – 0,12 ммоль/л (4,64 мг/дл). АГ разрешается в 60% случаев; СОАС разрешается в 68% случаев.

#### Рукавная резекция желудка (Sleeve Gastrectomy).

РГ (синонимы: уменьшающая, продольная резекция желудка, рукавная резекция желудка, Sleeve Gastrectomy).

РГ – это совсем не та резекция, которая выполняется при онкологических заболеваниях или язвенной болезни. Удаляется боковая часть желудка, при этом важные физиологические клапаны желудка (кардиальный сфинктер и привратник) сохраняются, и, таким образом, желудок после остается физиологически вполне функциональным. Из

объемного мешка желудок превращается в узкую трубку, где пища, проходя по длинному и очень узкому «трубопроводу» вызывает стойкое чувство насыщения при очень малом количестве и довольно быстро уходит в кишечный тракт. Так как вместимость желудка уменьшается физически, а не искусственно, ощущение сытости приходит естественно. Это, в свою очередь, приводит к значительному снижению веса без необходимости в строгих диетах и долгосрочном медицинском наблюдении.

Секреторная активность желудка, при этом, конечно, уменьшается, но это тоже играет на руку задачи снижения веса.

Кроме того, доказано, что грелин (пептидный гормон, вызывающий чувство голода) производится дном желудка и воздействует на мозг, вызывая чувство голода. Понижение грелина – главная причина, по которой РГ описывается как самый естественный метод уменьшения желудка.

РГ вполне можно рассматривать как операцию выбора у пациентов с относительно умеренным избытком веса (при ИМТ от 35 до 45). РГ может быть предложена пациентам вне зависимости от возраста, в т.ч. подросткам и лицам пожилого возраста. РГ хорошо зарекомендовала себя и в тех случаях, когда БЖ не дало желаемых результатов. РГ можно рассматривать как альтернативу БЖ.

В отличие от БЖ, после РГ в организме не остается инородного материала (силикона). Снижение веса начинается сразу после операции, завершается раньше, чем после БЖ и не зависит от дополнительных манипуляций с регулируемой системой, а фактически определяется новой анатомией желудка. При БЖ результат лечения наступает не сразу, а лишь по мере наполнения системы, и в дальнейшем будет зависеть от того, как функционирует система бандажа. Со временем желудочный бандаж, как и любая техника, может выйти из строя, потребовать устранения неисправности, а то и вовсе замены. При РГ это

невозможно, т.к. никаких имплантатов здесь не используется. Хотя, надо признаться, что операция РГ технически сложнее и несколько более рискованнее, чем БЖ. Операцию можно выполнять как открытым способом, так и лапароскопически. Сроки пребывания в стационаре на 1–2 дня больше, чем при бандажировании.

Ввиду того что операция РГ сравнительно молода, пока никто не может сказать, насколько стабильны ее результаты через 5–10 и более лет. Поэтому всех пациентов, которые рассматривают для себя вариант РГ, предупреждаем, что если со временем результат окажется недостаточным, может потребоваться второй этап лечения – гастрощунтирование. При этом второй этап будет легче выполнить, поскольку «желудочный» этап уже фактически сделан.

Некоторые пациенты прямо спрашивают, не станут ли они инвалидами после РГ.

При неосложненном послеоперационном течении РГ не приводит к инвалидности. Наоборот, по мере потери массы тела пациенты получают возможность нормально жить и работать, избавляются от многих сопутствующих ожирению заболеваний, переходят в новое качество жизни. Это верно для любой бариатрической операции. Здесь уместно напомнить, что само ожирение при неэффективном лечении является инвалидизирующим заболеванием.

Помимо противовоспалительных препаратов в первые 2–3 мес. может понадобиться назначение поливитаминов в период интенсивной потери массы тела. Необходимость назначения других препаратов будет определяться результатами анализов крови, которые необходимо будет периодически выполнять. Пациентки, которые планируют беременность (возможна только после завершения потери веса), нуждаются в приеме фолиевой кислоты в течение всего периода беременности.

Около 65–75% излишнего веса сбрасывается уже в течение первого года. Средняя потеря веса – 45–

60 кг, а это значит, что операции подходят людям с ИМТ 40–45. При РГ вероятность неуспешного результата меньше, чем при наложении кольца на желудок. Около 88% пациентов довольны результатами процедур.

По данным исследований процент ПЛВ после РГ составляет 47,3% за 2 года наблюдения, 66% к 3 годам наблюдения. По данным доклада Американского Колледжа Хирургов по РГ, через год после операции ИМТ уменьшается в среднем на 11,87 кг/м<sup>2</sup>. По данным того же доклада разрешение или клиническое улучшение СД 2 типа через год после РГ наблюдается у 55% пациентов, АГ – 68%, гиперлипидемия – 35%, ОАС – 62%.

**Гастрощунтирование – «золотой стандарт» хирургии ожирения.** Операция ГШ или шунтирования желудка применяется для лечения тяжелых форм ожирения с 1966 г. и является операцией №1 в мире. Ежегодно выполняется ~150 тысяч подобных операций. Операция выполняется как открытым способом, так и лапароскопическим путем, т.е. без протяженных кожных разрезов, через отдельные проколы в брюшной стенке. В этом случае она может быть технически сложнее, занимать больше времени, но лучше переносится пациентами, способствует более раннему восстановлению трудоспособности, возвращению к нормальному образу жизни.

ГШ относится к сложным комбинированным операциям и сочетает в себе рестриктивный компонент, т.е. уменьшение объема желудка и реконструкцию тонкой кишки, направленную на ограничение всасывания компонентов пищи – это обеспечивает эффективное снижение массы тела. Уменьшение количества потребляемой пищи достигается путем создания в верхней части желудка «малого желудочка» объемом до 20–30 мл, который соединяется непосредственно с тонкой кишкой. Остальная, большая по объему, часть желудка при этом не удаля-



ется, но полностью выключается из пассажа пищи. Таким образом, после этой операции пища из пищевода сразу попадает в малую часть желудка и оттуда непосредственно в тонкую кишку, минуя большую часть желудка и двенадцатиперстную кишку. Сок, вырабатываемый желудком, а также желчь и сок поджелудочной железы поступают по другой петле кишки и смешиваются с пищей уже в тонкой кишке. В результате операции количество потребляемой пищи уменьшается в несколько раз. При этом раннее попадание пищи в тонкую кишку вызывает выраженное и устойчивое чувство насыщения, отсутствие желания продолжать прием пищи, появляется равнодушие к еде.

Удаление желчного пузыря при ГШ может потребоваться в связи с повышенной вероятностью образования в нем камней по мере снижения массы тела и является мерой профилактики обострения холецистита и панкреатита в отдаленные сроки после операции.

Период потери веса составляет от 16 до 24 мес., и снижение массы тела достигает 65–75% от исходного избытка массы тела. Другим достоинством операции является эффективное воздействие при СД 2 типа и положительное влияние на липидный состав крови, что снижает риск развития ССЗ.

Помимо снижения веса у 80% пациентов нормализуется сахар крови, и теряется необходимость в приеме сахароснижающих препаратов, пациенты забывают слово диета.

**Степень похудения.** После ГШ снижение веса идет постепенно в течение 1–2 лет, пациенты теряют от 50% до 100% избыточной массы тела, а многие добиваются идеального веса.

**Производится по строгим показаниям.**

- Неэффективность лечения лекарствами.
- Показатель ИМТ > 45–50 кг/м<sup>2</sup>.
- Масса тела быстро увеличивается.

Противопоказания.

- Показатель ИМТ < 45 кг/м<sup>2</sup>.

- Возраст пациента < 20 лет или > 70 лет.
- Заболевания сердца.
- Заболевания желудочно-кишечного тракта.
- Хронические заболевания в фазе обострения.
- Психические заболевания.
- Наркомания, алкоголизм.

Процент ПЛВ после ГШ составляет по данным исследований – 61,6–63,3. Ремиссия или улучшение клинического течения СД 2 типа наблюдается в 83,7–86,6% случаев. ЛПНП уменьшаются в среднем на 25,4 мг/дл (1,4 ммоль/л), а ЛПВП – повышаются на 4 мг/дл (0,22 ммоль/л).

**Билиопанкреатическое шунтирование.** БПШ – комбинированная операция, при которой производится уменьшение объема желудка и реконструкция тонкой кишки, направленная на уменьшение всасывания компонентов пищи. При резекции желудка создается небольшой желудочек объемом 60–120 мл, что приводит к быстрому насыщению от небольшого количества пищи. За счет реконструкции кишечника длина тонкой кишки, участвующей в пищеварении, уменьшается до 250 см. Желчь и сок поджелудочной железы при этом отводятся в конечную часть тонкой кишки, что способствует уменьшению количества расщепляемого и усваиваемого пищевого жира. Быстрое поступление пищи из уменьшенного желудка в подвздошную кишку также способствует возникновению раннего и устойчивого насыщения во время еды. Как правило, операция предусматривает также удаление желчного пузыря и червеобразного отростка. Выключенные из пассажа 12-перстная кишка, практически вся тощая и часть подвздошной кишки составляют билиопанкреатическую петлю, по которой отводятся желчь и сок поджелудочной железы в дистальный отдел подвздошной кишки. Участок терминального отдела подвздошной кишки протяженностью 50–100 см, где химус смешивается с пищеварительными соками,

составляет общую петлю. После такой реконструкции расщепление и всасывание белков осуществляется в желудке и алиментарной петле тонкой кишки под действием протеолитических ферментов. Рестриктивный компонент операции обеспечивает первоначальное снижение массы тела на период в течение нескольких месяцев. Расщепление и всасывание жиров и сложных углеводов под воздействием желчи и панкреатической амилазы происходят лишь на уровне общей петли. Селективная мальабсорбция жиров и сложных углеводов обеспечивает стабильное и долговременное снижение избыточной массы тела до 70% от дооперационного уровня.

По данным мета-анализа, проведенного Buchwald, et.al., процент ПЛВ составляет 70,1%, разрешение СД 2 типа составляет 98,9%, АГ – 81,3%, ОАС – 95,2%.

**Мини-Гастрошунтирование.**

В 1997 г. Rutledge предложил операцию мини-ГШ как простую и эффективную операцию для лечения морбидного ожирения, как альтернативу традиционному ГШ. Суть операции заключается в создании желудочной трубки длиной 1,5 см от антрума до угла Гиса по малой кривизне желудка и анастомозировании последней с петлей тонкого кишечника на расстоянии 200 см от связки Трейтца. Процент ПЛВ через год после операции составляет 88%, 72,5% через 18 мес., через 2 года 77%. У 87,1% наступает ремиссия или клиническое улучшение СД 2 типа. Операция мини-ГШ является привлекательной для лечения пациентов с ожирением, но в настоящий момент требуется больше данных длительного наблюдения пациентов, перенесших мини-ГШ.

**Коррекция гипергликемии**

Одним из проявлений МС является гипергликемия натощак и/или НТГ. Результаты крупных международных исследований DECODE и UKPDS убедительно доказали важную роль гипергликемии, особенно постпрандиальной, в развитии ССЗ и преждевременной смертности у больных с НТГ. С другой стороны,

адекватный контроль гликемии существенно снижал у этих больных ССР.

В случае доминирования нарушений углеводного обмена в виде НТГ или гипергликемии натощак, отсутствии достаточного эффекта от немедикаментозных мероприятий и высокой степени риска развития СД или атеросклероза показано присоединение препаратов, влияющих на углеводный обмен: бигуаниды, тиазолидиндионы, ингибиторы альфа-глюкозидаз.

Согласно целевой программе «Сахарный диабет» в капиллярной крови: целевой уровень глюкозы натощак <5,5 ммоль/л, постпрандиальный уровень <7,5 ммоль/л.

### Гипергликемия натощак Бигуаниды

Основными их свойствами являются способность снижать глюконеогенез и уменьшать продукцию глюкозы печенью, тормозить всасывание глюкозы в тонком кишечнике, снижать ИР и улучшать секрецию инсулина. В настоящее время применяется единственный препарат этого класса – метформин, т.к. было доказано, что он обладает минимальным риском развития лактатацидоза.

Метформин не оказывает влияния на секрецию инсулина, чем и обусловлено отсутствие гипогликемических эпизодов при его назначении. Это относится не только к больным СД, но и к пациентам с нормогликемией. Повышение чувствительности тканей к инсулину в результате терапии метформином, уменьшает ГИ, способствует снижению массы тела, уровня АД и улучшению функции эндотелия сосудов у больных ожирением и АГ.

Наряду с действием метформина на углеводный обмен, он оказывает и благоприятное влияние на липидный обмен. Восстановление чувствительности гепатоцитов к инсулину приводит к снижению продукции в печени ХС ЛПОНП, следствием чего является снижение уровня ТГ.

Результаты исследования DPP (Diabetes Prevention Program) с уча-

стием 3234 пациентов с высоким риском развития СД типа 2 установили, что прием метформина снижал частоту развития СД типа 2 на 31% по сравнению с плацебо.

Среди ПЭ метформина, таких как диарея и другие диспепсические расстройства, самым опасным является развитие лактатацидоза, но при применении метформина риск развития лактатацидоза минимален – в 20 раз меньше по сравнению с другими бигуанидами, применяемыми ранее. Необходимо учитывать все противопоказания к назначению метформина. К ним относятся гипоксические состояния: сердечная, коронарная, дыхательная, почечная, печеночная недостаточность, злоупотребление алкоголем.

Метформин принимают по 500–850 мг 1–3 раза в день под контролем глюкозы крови.

### Тиазолидиндионы

Действие тиазолидиндионов направлено на снижение ИР в тканях, главным образом мышечной и жировой. Тиазолидиндионы являются высокоафинными агонистами ядерных рецепторов, активируемых пероксисомальным пролифератором (PPAR) типа гамма. Ядерные рецепторы семейства PPAR стимулируют транскрипцию значительного числа генов. PPAR-гамма играют важную роль в липидном метаболизме, процессах утилизации глюкозы, формировании ИР, образовании пенистых клеток и атерогенезе, а также в развитии СД и ожирения. Агонисты PPAR-гамма тиазолидиндионы повышают чувствительность тканей к инсулину, что сопровождается снижением уровней глюкозы, липидов и инсулина в сыворотке крови. Клиническая эффективность препаратов этой группы в контроле гипергликемии как при монотерапии, так и в сочетании с инсулином и другими сахаропонижающими препаратами подтверждена многочисленными клиническими исследованиями. В отличие от других пероральных сахаропонижающих препаратов, применение тиазолидиндионов не сопровождается по-

вышением риска гипогликемии и ПЭ со стороны желудочно-кишечного тракта. Однако для тиазолидиндионов характерны некоторые специфические ПЭ: периферические отеки и повышение массы тела. Несмотря на положительные эффекты долгосрочное проспективное исследование ADOPT (the Adult Diabetes Outcome Progression Trial), в котором сравнивали три варианта терапии СД типа 2 (метформин, препараты сульфонилмочевины (СМ) и росиглитазон), показало, что, росиглитазон, действительно, способен дольше других препаратов удерживать гликемический контроль в пределах нормальных значений. Однако ухудшение компенсации происходит через 2,5–3 года лечения, и через некоторое время нарастают ПЭ терапии (увеличение массы периферического жира, задержка жидкости с появлением отеков, риск прогрессирования сердечной недостаточности).

**Нарушение толерантности к глюкозе.** Одним из самых безопасных препаратов, влияющих на постпрандиальный уровень глюкозы и ИР, является акарбоза – представитель класса ингибиторов альфа-глюкозидаз. Исследование STOP-NIDDM наглядно продемонстрировало высокую эффективность акарбозы в предотвращении СД типа 2 у больных с НТГ. Главным итогом исследования STOP-NIDDM явилось то, что у больных, находившихся на активном лечении акарбозой, относительный риск развития СД типа 2 был на 36% меньше, чем в группе плацебо. Относительный риск развития новых случаев АГ на фоне активного лечения снизился на 34%, инфаркта миокарда на 91%, а любого зафиксированного ССС на 49%.

Механизм действия акарбозы – обратимая блокада альфа-глюкозидаз (глюкомилазы, сахаразы, мальтазы) в верхнем отделе тонкой кишки. Это приводит к нарушению ферментативного расщепления поли- и олигосахаридов и всасыванию моносахаридов, вследствие чего предотвращается развитие постпрандиальной гипергликемии



и снижается уровень инсулина.

Обычно первые 10–15 сут. акарбозу принимают по 50 мг 3 раза в день непосредственно перед или во время еды, затем дозу постепенно увеличивают до 100 мг 3 раза в сут. с учетом переносимости. Подобная тактика назначения акарбозы позволяет предотвратить или уменьшить желудочно-кишечные симптомы, такие как метеоризм и диарея. При расстройствах кишечника, вызванных приемом препарата, необходимо строго соблюдать диету с ограничением углеводов и уменьшить его дозу. Противопоказаниями к назначению акарбозы являются заболевания кишечника, сопровождающиеся нарушением всасывания, язвы, дивертикулы, трещины, стенозы. Акарбозу не следует назначать лицам <18 лет, при беременности и лактации.

#### Гиполипидемическая терапия метаболического синдрома

ДЛП является одним из основных признаков МС и ФР раннего развития атеросклероза. Она может быть как следствием, так и одной из причин развития ИР вследствие снижения инсулинзависимого транспорта глюкозы. К назначению гиполипидемической терапии пациентам с МС необходимо подходить индивидуально, с учетом не только уровней ХС и ТГ, но и наличия или отсутствия ИБС или других основных ее ФР. У пациентов с ИР предпочтительнее использовать все возможности для первичной профилактики атеросклероза, т.к., базируясь только на принципах вторичной профилактики, когда уже существует клинически значимое поражение мозговых и коронарных артерий, невозможно добиться значимого успеха в увеличении выживаемости таких больных. У больных с МС и гиперлипидемией необходимо проводить стратификацию риска сердечно-сосудистых осложнений по системе SCORE. При риске >5% рекомендовано более интенсивное вмешательство с назначением статинов, фибратов для достижения строгих целевых уровней показате-

лей липидного обмена. Больным с МС в связи с высоким риском возникновения ИБС необходимо такое же снижение уровня ХС ЛПНП, как и больным с установленным диагнозом ИБС.

**Статины.** Широкое применение статинов при лечении ДЛП больных с МС оправдано тем, что они обладают наиболее выраженным и мощным гипохолестеринемическим действием, имеют наименьшее число ПЭ и хорошо переносятся. Статины уменьшают заболеваемость и смертность, связанную с ИБС, и общую смертность у больных СД 2 типа существенно больше, чем у больных без СД, как продемонстрировано результатами крупного многоцентрового исследования 4S (Scandinavian Simvastatin Survival Study). Результаты крупного международного многоцентрового исследования Heart Protection Study (HPS) продемонстрировали эффективность гиполипидемической терапии в качестве первичной профилактики. Достоверно снизилось число ССС: ОИМ, инсультов, операций реваскуляризации сердца. Особенно выражено было это снижение в группе больных с наличием ИР.

Несмотря на то что статины имеют высокий уровень безопасности, повышенный риск развития СД во время их длительного использования недавно привлек к себе внимание, особенно после исследования JUPITER, в котором был доказан диабетогенный риск розувастатина

В мета-анализе 13 рандомизированных, плацебо-контролируемых исследований Sattar, et.al. показали 9% риск развития новых случаев СД (ОШ 1,09, 95% ДИ 1,02–1,17). В анализ было включено 91 140 участников, среди которых у 4278 развился СД, причем в группе статинов – 2226 случаев. Дополнительный анализ показал, что диабетогенный риск увеличивал пожилой возраст и высокие дозы статинов. В другом мета-анализе 5 исследований с участием 51 619 пациентов, Rajpathak, et.al. были получены сходные результаты. Развилось 1943 новых случаев СД, диабетогенный риск статинов

составил 13% (ОР 1,13, 95% ДИ 1,03–1,23).

Основные механизмы диабетогенного эффекта статинов окончательно не ясны. Экспериментальные данные показывают, что статины могут прямо влиять на секрецию инсулина, воздействуют на  $\beta$ -клетку поджелудочной железы, угнетая глюкозостимулируемое увеличение свободного цитоплазматического кальция и L-каналов для этого иона, от которых зависит секреция инсулина и  $\beta$ -клеточного апоптоза.

Статины, прежде всего липофильные, могут оказывать тормозящее влияние на процессы внутриклеточной передачи сигнала инсулина, приводя к снижению экспрессии GLUT-4 и дисрегулируя GLUT-1 в жировой ткани. Это способствует снижению инсулинзависимого транспорта глюкозы в клетку и чувствительности к инсулину, что может привести к развитию НТГ.

Все это создает ситуацию парадокса, когда с одной стороны терапия статинами значимо снижает ССР у больных СД, а с другой стороны может увеличивать риск развития самого СД.

Данные Cholesterol Treatment Trialists показывают, что на 255 (95% ДИ 150–852) пациентов, леченных в течение 4 лет статинами, может возникнуть 1 случай СД 2 типа, при этом можно предупредить 9 сосудистых событий из суммарной конечной точки (смерть, ОМ, инсульт и коронарная реваскуляризация), а значит, соотношение пользы и риска составляет 9:1.

Таким образом, опасность диабетогенного эффекта статинов не идет ни в какое сравнение с благоприятным эффектом статинов как у больных СД, так и без СД у пациентов с высоким и очень высоким ССР. Возможно, пациенты >65 лет могут представлять собой группу, в которой преимущества терапии статинами не так явно превышают потенциальный риск развития СД, что требует дополнительного изучения. В группах больных с высоким риском развития СД при лече-

нии статинами, особенно высокими дозами, мониторинг уровня глюкозы крови должен стать регулярным. У таких больных в ряде случаев высокие дозы статинов следует заменить комбинированной терапией с эзетимибом.

Лечение статинами назначают с небольших доз, постепенно титруя дозу до достижения целевых уровней показателей липидного обмена. Статины переносятся хорошо, однако могут вызывать диспепсические расстройства в виде запоров, метеоризма, болей в животе. В 0,5–1,5% случаев отмечается повышение печеночных ферментов в крови. Превышение уровня верхней границы нормы в 3 раза хотя бы одного из печеночных ферментов является основанием для прекращения лечения. Через некоторое время, когда ферменты снизятся до нормальных значений, лечение можно возобновить, применяя меньшие дозы, либо назначить другой статин. В 0,1–0,5% случаев на фоне терапии статинами наблюдаются миопатии и миалгии. Самым опасным осложнением при приеме статинов является рабдомиолиз или распад мышечной ткани, что сопровождается повышением КФК более чем в 10 раз и потемнением цвета мочи из-за миоглобинурии. При подозрении на развитие рабдомиолиза применение статинов следует немедленно прекратить.

**Фибраты.** Способность фибратов снижать уровень ТГ, повышать уровень ХС ЛПВП, повышать активность липопротеидлипазы и усиливать действие гипогликемических препаратов делает их ценными в лечении ДЛП при МС. Результаты многочисленных исследований показали, что применение фибратов снижает содержание ОХС на 20–25%, ТГ на 40–50% и повышает ХС ЛПВП на 10–15%, что значительно снижает риск ОМ, инсультов и смерти, связанной с ИБС. В самом крупном плацебо-контролируемом исследовании с фибратами FIELD (9795 больных с СД 2 типа) в течение 5 лет было продемонстрировано достоверное снижение не только макрососудистых (кардиоваскулярного риска на 27% у пациентов с

ДЛП и на 19% в общей популяции; снижением количества нефатальных ИМ и операций ревакуляризации на 21%), а также и микрососудистых осложнений.

Фибраты хорошо переносятся, однако в 5–10% случаев могут возникать диспепсические расстройства в виде запоров, диареи, метеоризма. Эти нежелательные явления, как правило, протекают в легкой форме и не требуют отмены лечения. Не рекомендуется принимать фибраты при желчно-каменной болезни.

**Никотиновая кислота.** Никотиновая кислота оказывает сходное с фибратами действие на показатели липидного обмена, но ее длительное применение не может быть рекомендовано больным с ИР в связи с возможностью этого препарата снижать толерантность к глюкозе, повышать уровень мочевой кислоты и усугублять ИР. Тем не менее, в некоторых случаях при неэффективности других комбинаций допускается использование никотиновой кислоты в дозе не более 2 г/сут. при частом контроле глюкозы крови.

Секвестранты желчных кислот не применяются в качестве препаратов первого выбора при лечении ДЛП у больных с МС, т.к. могут вызывать нежелательное повышение ТГ у таких пациентов.

### Корректоры метаболизма

По данным многочисленных исследований показано положительное влияние милдроната на кардиометаболические ФР.

Милдронат является структурным аналогом гамма-бутиробетаина, предшественника синтеза карнитина. При назначении милдроната увеличивается количество гамма-бутиробетаина и уменьшается количество карнитина.

На фоне приема милдроната отмечается уменьшение количества ХС ЛНП, снижение уровня ТГ и ХС ЛОНП, повышения связывания ЛНП с рецепторами апопротеина (апо) В 100. Уменьшение количества ХС ЛПНП можно объяснить нормализацией функции мембраны

кардиомиоцитов, что обуславливает лучшее связывание ЛПНП с рецепторами (апо) В 100.

Милдронат улучшает углеводный обмен, активизируя оба наиболее важных фермента цикла аэробного окисления глюкозы: гексокиназу, вовлекающую в процесс окисления не только глюкозу, но и другие гексозы и пируватдегидрогеназу, которая вовлекает образовавшийся из сахаров пируват в цикл Кребса, тем самым предотвращая образование лактата (ацидоз).

Терапия милдронатом улучшает эндотелиальную функцию, поскольку препарат приводит к увеличению уровня гамма-бутиробетаина, что индуцирует синтез NO (мощного вазодилатора).

В ряде исследований показано, что женщинам, получающим ЗГТ, дополнительное включение в терапию метаболитических препаратов (милдронат) способствует значительному уменьшению психовегетативных расстройств, компенсирует явление энергодифицита и повышает адаптационный потенциал.

### Антигипертензивная терапия

Целевым уровнем АД для больных с МС является <140/90 мм рт. ст. Назначать медикаментозную антигипертензивную терапию следует при уровне >АД 140/90 мм рт. ст. Назначая антигипертензивную терапию, необходимо учитывать влияние того или иного антигипертензивного препарата на углеводный и липидный обмены. Преимуществом должны пользоваться лекарственные средства, не оказывающие влияния на обменные процессы. Недопустимо применение препаратов с заведомо известным негативным влиянием на ИР и метаболитические процессы.

Препаратами выбора для лечения АГ у больных с МС являются ИАПФ и АРА, с доказанным метаболитически нейтральным и органопротективным действием, а также способностью снижать риск развития СД 2 типа. Крупное многоцентровое исследование ONTARGET не выявило преимуществ ИАПФ



над АРА, кроме того, что для АРА не присущи ПЭ ИАПФ.

Однако, некоторые АРА обладают дополнительными свойствами, что дает им преимущество для лечения АГ при МС. Телмисартан является частичным агонистом PPAR-гамма рецепторов, только лозартан снижает уровень мочевой кислоты, а валсартан достоверно улучшает эректильную функцию у мужчин.

Для достижения целевого уровня АД целесообразно к ИАПФ или АРА присоединять БКК, которые зарекомендовали себя как препараты, не влияющие на метаболические процессы, что делает их безопасными для применения у больных с МС. Такая комбинация не только хорошо снижает АД и воздействует на органы-мишени, но также снижает риск развития СД.

Для лечения АГ у больных с МС предпочтением пользуются недигидропиридиновые БКК и дигидропиридиновые, не оказывающие влияние на активность СНС и автоматизм синусового узла. С антигипертензивной целью широко используются БКК с пролонгированным действием. В большом числе рандомизированных исследований подтверждена не только высокая антигипертензивная эффективность, но и безопасность БКК пролонгированного действия. В исследованиях INVEST, INSIGHT, NORDIL, HOT продемонстрировано положительное влияние БКК на смертность, риск развития сердечно-сосудистых осложнений, а в исследовании INVEST наблюдалось уменьшение числа новых случаев СД при терапии БКК. В результате исследования INSIGHT многолетняя терапия нифедипином пролонгированного действия снизила риск развития СД и подагры. БКК обладают способностью уменьшать гипертрофию левого желудочка (ТОHMS), а также оказывают антисклеротический эффект (VHAS).

Без необходимости не следует назначать больным с МС  $\beta$ -адреноблокаторы, поскольку многие из них могут негативно влиять на чувствительность к инсулину,

углеводный и липидный обмены. В меньшей степени это относится к вазодилатирующим  $\beta$ -блокаторам – небивололу и карведилолу. Важной особенностью небиволола является не только исключительно высокая  $\beta_1$  – селективность, но и влияние на продукцию NO – одного из основных эндогенных вазодилаторов, выработка которого снижена у этой категории пациентов. Выраженный вазодилатирующий эффект небиволола вследствие повышения NO-зависимой вазодилатации приводит к снижению ОПСС и, таким образом, к улучшению чувствительности рецепторов периферических тканей к инсулину. Этим обусловлено улучшение показателей углеводного и липидного обменов в виде достоверного снижения глюкозы, ОХС и ТГ, что было продемонстрировано в многочисленных зарубежных и российских исследованиях, с участием более чем 9 тыс пациентов. В плацебо-контролируемом исследовании SENIORS число новых случаев СД 2 типа в группе пациентов, принимавших небиволол, было меньше по сравнению с группой плацебо. Кроме того, небиволол обладает пролонгированным 24-часовым действием, что подтверждается высоким значением показателя Т/Р – 90% при однократном приеме. Его назначение не требует титрации дозы, т.к. 5 мг небиволола в сут. по данным ряда клинических исследований является наиболее оптимальным. Исключение составляют пациенты в возрасте >65 лет с поражением почек. У этой категории пациентов стартовая доза препарата – 2,5 мг. В серии контролируемых исследований было показано, что частота ПЭ при назначении небиволола сопоставима с таковой в группе плацебо.

Карведилол в отличие от  $\beta_1$ -селективных блокаторов, помимо  $\beta_1$ -адренорецепторов, блокирует также  $\beta_2$ - и  $\alpha$ -адренорецепторы. Эффекты комбинированной  $\beta$ - и  $\alpha$ -блокады проявляются в снижении ОПСС. Это приводит к усилению периферического кровотока, улучшению почечной перфузии и повышению скорости клубочковой фильтрации,

повышению чувствительности периферических тканей к инсулину. Типичные для  $\beta$ -блокаторов неблагоприятные эффекты на обмен глюкозы и липидов уменьшаются с помощью  $\alpha_1$ -блокады.

Одним из основных механизмов развития АГ при МС является гиперволеия, возникающая вследствие повышенной реабсорбции натрия и воды в проксимальных отделах почечных канальцев на фоне ГИ. Поэтому мочегонные препараты являются одним из классов антигипертензивных препаратов, применяющихся при данной патологии.

К сожалению, практически все классы мочегонных препаратов обладают такими нежелательными ПЭ, как гипокалиемия, нарушение углеводного, липидного и пуринового обменов, снижении потенции. Наиболее безопасным мочегонным препаратом является тиазидоподобный диуретик индапамид. В Российской многоцентровой программе МИНОТАВР с участием 619 больных с МС и АГ индапамид-ретард проявил себя как препарат, способный не только эффективно снижать уровень АД, но и позитивно влиять на показатели углеводного, липидного и пуринового обменов.

Однако зачастую возникает необходимость больным с МС и СД типа 2 назначать тиазидные или петлевые диуретики. Для устранения негативных метаболических эффектов рекомендуется комбинировать их с ИАПФ и АРА.

Пациентам с АГ и наличием метаболических нарушений по возможности следует избегать комбинации  $\beta$ -блокатора и диуретика, т.к. оба препарата, входящие в нее, неблагоприятно действуют на обмен глюкозы и липидов.

При необходимости многокомпонентной антигипертензивной терапии больным с МС можно назначать агонисты имидазолиновых рецепторов. Эта группа препаратов показана в связи с их свойством улучшать чувствительность тканей к инсулину и углеводный обмен (АЛМАЗ, САМУС, МЕРСЫ).

# Влияние оротата магния на соединительнотканый каркас и инотропную функцию сердца у пациентов с пролапсом митрального клапана

## Клинико-морфологическое исследование



**Автандилов А.Г.<sup>1</sup>, Дзеранова К.М.<sup>1</sup>, Боровая Т.Г.<sup>2</sup>, Диденко Л.В.<sup>2</sup>**

<sup>1</sup> Российская медицинская академия последипломного образования, г. Москва

<sup>2</sup> Научно-исследовательский институт эпидемиологии и микробиологии им. Н.Ф. Гамалеи, г. Москва

Пролапс митрального клапана (ПМК) является наиболее распространенным проявлением недифференцированной дисплазии соединительной ткани (НДСТ), особенно в молодом возрасте. Частота ПМК в популяции, по данным разных авторов, составляет 5–10% [1,2]. Гемодинамические проявления ПМК зависят от выраженности дисплазии соединительной ткани [3,4]. В последние годы среди возможных патогенетических механизмов формирования пролапса митрального клапана некоторые исследователи указывают на хронический дефицит ионов магния, который приводит к нарушению формирования соединительнотканых структур опорно-трофического каркаса сердца, что обуславливает хаотичность расположения волокон коллагена, нарушение его синтеза и биодegradации [1, 5–10].

Основой соединительнотканного каркаса сердца являются предсердно-желудочковые соединения, представляющие «фиброзный скелет сердца» и выполняющие функцию опорного аппарата. «Фиброзный скелет сердца» представлен плотной волокнистой соединительной тканью. Соединительнотканый каркас интерстиция миокарда состоит из разновидности рыхлой

волокнистой соединительной ткани (РВСТ) с большим количеством межклеточного матрикса, представляющего собой гелеобразную среду с сетью коллагеновых волокон 1 и 3 типов и эластических волокон [8, 11–13]. Основу матрикса составляют протеогликаны, которые вместе с сетью волокон связывают в единое целое кардиомиоциты, сосуды и нервы [8, 11, 14].

Волокна коллагена, армирующие межклеточное вещество, ориентированы, как правило, параллельно растягивающей силе, что обеспечивает максимальную эффективность их опорно-скелетной функции. Связанные между собой коллагеновые фибриллы, спиралевидно обвивают кардиомиоциты, предупреждают перерастяжение мышечных волокон и ограничивают их взаимное смещение в динамике сердечного цикла [14–16].

Большое значение для нормального функционирования РВСТ играют ионы магния. В литературе имеются единичные работы, посвященные изучению соединительной ткани на фоне применения препаратов магния. Результаты этих исследований

Сведения об авторах:

**Автандилов Александр Георгиевич** – д.м.н., профессор, заведующий кафедрой терапии и подростковой медицины

**Дзеранова Кристина Михайловна** – аспирант той же кафедры

**Боровая Татьяна Геннадьевна** – д.м.н., профессор, член-корр. РАМН, ведущий научный сотрудник научно-исследовательского института эпидемиологии и микробиологии им. Н.Ф. Гамалеи

**Диденко Любовь Васильевна** – д.м.н., зав. лабораторией анатомии микроорганизмов научно-исследовательского института эпидемиологии и микробиологии им. Н.Ф. Гамалеи



имеют разрозненный и отрывочный характер [8, 17]. В ряде экспериментов на животных было показано, что дефицит магния приводит к повышению активности коллагеназ, в частности, матриксных металлопротеиназ (ММП), при этом происходило нарушение метаболизма структурных компонентов внеклеточного матрикса (ВКМ), прежде всего, коллагена. Наряду с увеличением активности ММП, при дефиците магния снижается ферментативная активность транслугтаминаз и лизилоксидаз, участвующих в формировании поперечных сшивок, в результате чего снижается механическая прочность коллагеновых волокон [1, 7, 18]. Приведенные выше результаты были получены в опытах на животных и в культуре клеток, авторы этих исследований связывали дефицит ионов магния со снижением биосинтетической активности фибробластов, которые отвечают за структурную стабильность матрикса РВСТ [10]. Возможно, изменения структуры и функции соединительной ткани сердца, включающие фиброзный скелет и интерстиций миокарда, лежат в основе нарушения функции левого желудочка (ЛЖ), изменений процессов его активного расслабления, и, как следствие, приводят в части случаев к манифестации сердечной недостаточности (СН).

По данным литературы последних лет содержание магния определяли в крови и ее клеточных элементах, в моче и в биопсийном материале (скелетной мускулатуре), волосах, ногтях, применяя флуориметрический и спектрофотометрический методы [19-21], однако анализ микроэлементного состава непосредственно гистологических образцов РВСТ до и после применения препаратов магния не проводился.

Цель исследования. Изучить морфологические особенности РВСТ кожи и сократительную способность миокарда у пациентов с пролапсом митрального клапана до и после применения оротата магния.

### Материал и методы

На этапе отбора в исследование были включены 70 молодых мужчин с ПМК и фенотипическими признаками недифференцированной дисплазии СТ [22]. Первичный осмотр проводили с помощью специально подготовленного опросника, который включал подробный сбор жалоб, анамнеза, физикальный осмотр на предмет выявления фенотипических признаков нДСТ [22-24].

После общеклинического обследования и исключения очагов хронической инфекции, врожденного или приобретенного порока сердца, дегенеративно-воспалительных поражений миокарда, гемодинамических нарушений, нарушений ритма и проводимости, артериальной гипертензии в исследование были включены 59 пациентов.

Пациентам, включенным в исследование, назначался препарат магния оротата (Магнерот®, Worwag Pharma GmbH & Co. KG, Германия) в суточной дозе 3 000 мг, разделенной на 2 приема, в течение 8 нед.

Все пациенты, участвовавшие в исследовании, подписали добровольное информированное согласие, а протокол исследования был одобрен локальным этическим комитетом.

Для оценки динамики морфофункциональных изменений РВСТ до и после применения оротата магния были использованы образцы биопсий кожи размером 0,5х0,5х0,5 см, полученные с верхней трети предплечья от 6 пациентов с ПМК. Образцы биопсий были подвергнуты комплексному морфологическому анализу, который включал в себя световую и флуоресцентную микроскопию, а также электронно-микроскопическое исследование препаратов в сканирующем электронном микроскопе с одновременным рентгеновским микроструктурным анализом.

Световая микроскопия биоптатов кожи проводилась при увеличении объектов х40 с использованием флуоресцентного режима (микроскоп Axiostarplus Zeiss, Germany с флуоресцентной приставкой mbg52ac). Для этого исследования

часть биопсийного материала заключали по общепринятой методике в парафин [25], после этого получали серийные срезы толщиной 5 мкм, депарафинизировали их и окрашивали гематоксилином-пикрофуксином (по методу Ван-Гизона) для получения обзорных препаратов. Для морфометрического анализа полученных срезов соединительной ткани использовали планиметрическую линейку Г.Г. Автандилова [26]. При микроскопии на десяти полях зрения в биоптатах кожи каждого пациента производили подсчет точек, совпадающих с измеряемым аморфным компонентом РВСТ кожи и сопоставляли его со всей площадью РВСТ, включающей коллагеновые волокна. Для исследования во флуоресцентном режиме с фильтрами (F10 и F21) были использованы криосрезы, полученные с помощью Cryotome 620E (Shandon Thermo).

Методом сканирующей электронной микроскопии и рентгеновского микроструктурного анализа были изучены неокрашенные депарафинизированные срезы, а также и криосрезы, которые не подвергались химической фиксации. Для гистохимического выявления протеогликанов в срезах РВСТ был применен метод Энтони, первоначально разработанный для визуализации полисахаридной капсулы у бактерий [27]. Окраска полисахаридов по этому методу производится путем нанесения на препарат 1% водного раствора сульфата меди на 30 сек и дальнейшим промыванием дистиллированной водой [28]. С целью демонстрации специфики связывания сульфата меди с основными компонентами аморфного вещества РВСТ предварительно по методу Энтони были окрашены чистые препараты гиалуроновой кислоты и хондроитинсульфата.

Образцы помещались на специальные карбоновые подложки, напылялись нанослоем золота или угля толщиной 5 nm в напылительной установке (SPI Inc., США). Исследование препаратов проводили в двулучевом сканирующем электронном микроскопе Quanta 200 3D,

FEI Company (USA), с приставкой EDAX (USA) в режимах высокого и низкого вакуума.

Всем обследуемым проводилось стандартное эхокардиографическое исследование с оценкой трансмитрального потока на аппарате «Toshiba 690 – Aplio, Япония». Определяли размеры и объемы левого желудочка (ЛЖ) в систолу и диастолу [конечный диастолический (КДР) и систолический (КСР) размеры, конечный диастолический (КДО) и систолический (КСО) объемы], фракцию выброса (ФВ). Внутримиекардиальное напряжение (ВМН) рассчитывали по формуле С.Е. Racle (1976):

$$ВМН = \frac{АД \times КДР}{(2МЖПd) \times (1 - (КДР / (8(КДР - МЖПd))))}$$
, где МЖПd толщина межжелудочковой перегородки в конце диастолы (d).

Статистическая обработка полученных данных осуществлялась с помощью статистического пакета

Statistica 6.0 (Statsoft Inc.). Определялись средние значения показателей (М), стандартная ошибка (m). Оценка достоверности нормально распределенных признаков выполнена с помощью критерия Стьюдента, достоверным считали различия при 0,95 вероятности безошибочного суждения.

### Результаты

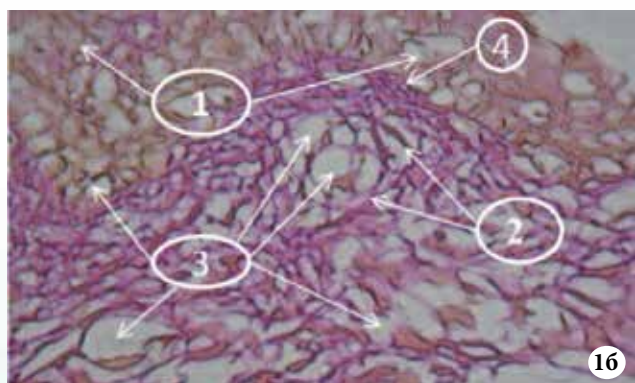
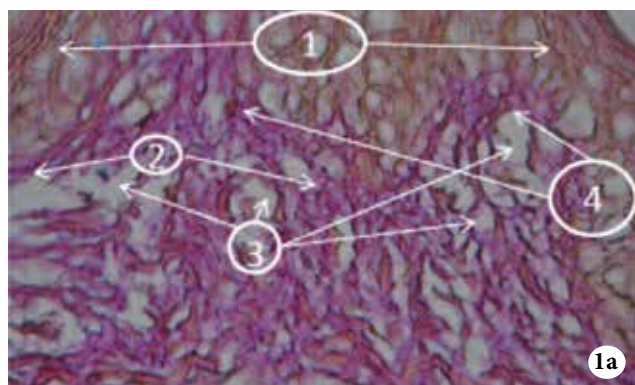
Динамика морфофункциональных изменений РВСТ по данным световой микроскопии и электронно-микроскопического исследования.

Средний возраст участников исследования составил  $19,2 \pm 0,3$  лет.

До применения оротата магния РВСТ биоптатов кожи характеризовалась хорошо выраженными высокими сосочками (рис. 1, 2а). Через 8 нед. приема оротата магния наблюдалось сглаживание сосочков и появление широких промежут-

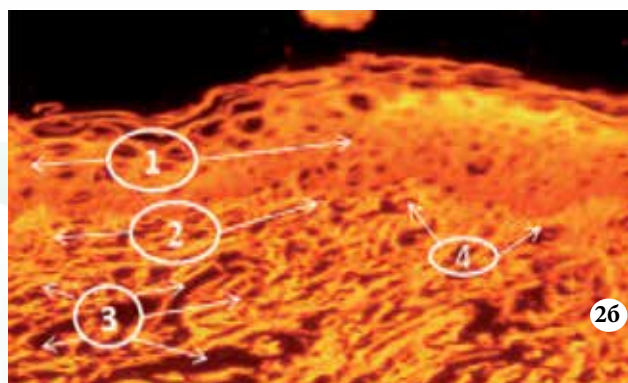
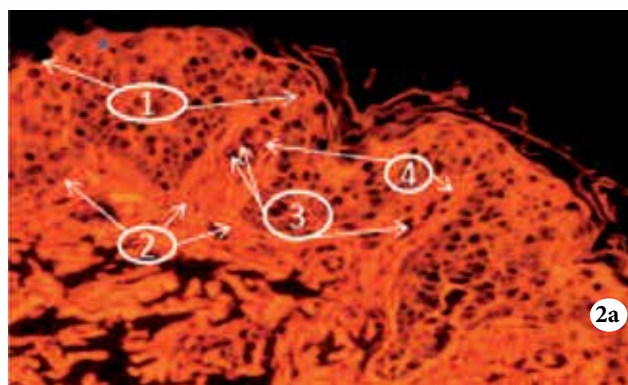
ков между волокнами рыхлой волокнистой соединительной ткани, занятых аморфным компонентом матрикса (рис. 1б, 2б), что указывает на увеличение доли аморфной части матрикса в составе ткани. По данным морфометрии общая относительная площадь аморфной части матрикса в срезах рыхлой волокнистой соединительной ткани биоптатов кожи исходно составила  $23,9 \pm 0,4\%$ , а через 8 нед. применения оротата магния  $-38,6 \pm 0,4\%$  ( $p < 0,001$ ).

При окраске по Ван-Гизону волокна РВСТ в образцах кожи после применения оротата магния характеризовались более упорядоченным расположением, чем до лечения. Это может быть связано с зарегистрированным увеличением аморфного компонента матрикса, общей реорганизацией матрикса и изменениями в содержании протеогликанов (а также других химических со-



1а – исходно; 1б – через 8 нед; 1 – эпителий, 2 – рыхлая волокнистая соединительная ткань, 3 – матрикс соединительной ткани (пространства), 4 – сосочки рыхлой соединительной ткани

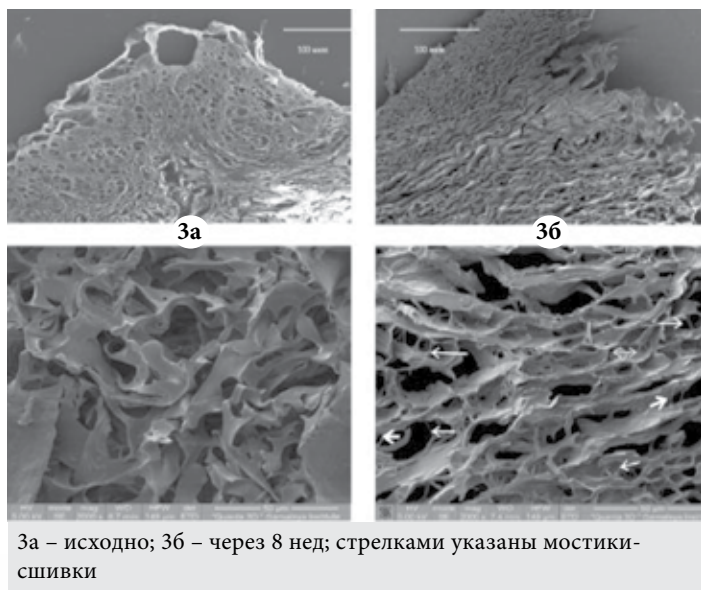
**Рисунок 1.** Динамика изменений содержания аморфного компонента матрикса в биоптатах кожи при приеме оротата магния (окраска по Ван-Гизону, увеличение  $\times 40$ )



2а – исходно; 2б – через 8 нед; 1 – эпителий, 2 – рыхлая волокнистая соединительная ткань, 3 – матрикс соединительной ткани (пространства), 4 – сосочки рыхлой соединительной ткани

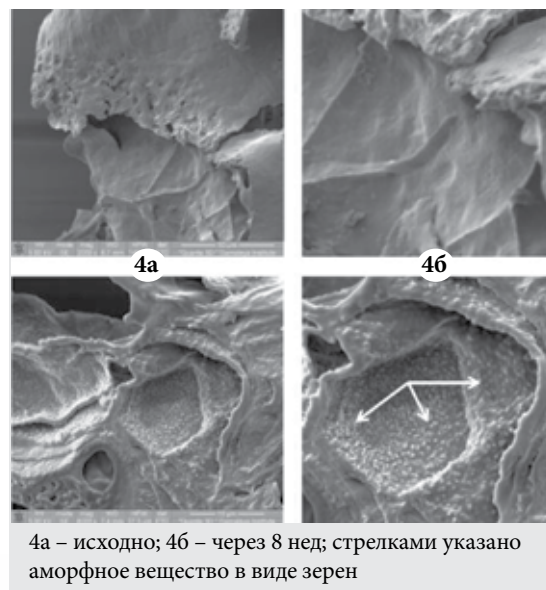
**Рисунок 2.** Динамика изменений содержания аморфного компонента матрикса в биоптатах кожи при приеме оротата магния. Флуоресцентный режим с использованием фильтров F10 и F21 (объективное увеличение  $\times 40$ )





3а – исходно; 3б – через 8 нед; стрелками указаны мостики-сшивки

**Рисунок 3.** Динамика изменений волокнистого компонента матрикса соединительной ткани по данным сканирующей электронной микроскопии (увеличение  $\times 2000$ )



4а – исходно; 4б – через 8 нед; стрелками указано аморфное вещество в виде зерен

**Рисунок 4.** Аморфное вещество в виде зерен (указаны стрелкой) по данным сканирующей электронной микроскопии (увеличение  $\times 2000$ )

единений матрикса), участвующих в оформлении и стабилизации коллагеновых волокон. При просмотре депарафинизированных срезов биоптатов кожи в сканирующем электронном микроскопе, помимо общей картины, описанной по световым гистологическим препаратам, выявлены дополнительные детали строения РВСТ. После 8-нед. приема оротата магния между волокнами коллагена появлялись поперечные «мостики-сшивки», которые обеспечивали упорядоченную слоистую укладку волокон (рис. 3). Аморфная часть матрикса была представлена конгломератами аморфного вещества, располагавшегося на поверхности волокон коллагена (рис. 4).

При проведении рентгеновского микроанализа коммерческих препаратов гиалуроновой кислоты и хондроитинсульфата (использованных как контроль), окрашенных 1% водным раствором сульфата меди, оказалось, что ионы меди и серы обнаруживались в исследуемых веществах в более высоких концентрациях (31,09 весовых % и 15,52 весовых %, соответственно) по сравнению с контрольными препаратами, в которых содержание меди составляло 0 весовых %, а серы – 0,83%. Неспецифическое фоновое связывания ионов меди и серы в препаратах отсутствовало.

Сравнительный рентгеновский микроанализ обработанных 1% раствором сульфата меди срезов РВСТ до и после применения оротата магния показал достоверное увеличение содержания метки (ионов меди и серы) в межклеточных пространствах (примерно в 6 и 4 раза, соответственно; рис. 5). При этом ионы меди исходно составляли 2,53 весовых %, через 8 нед. – 15,51 весовых %; ионы серы исходно – 1,98 весовых %, через 8 нед. – 8,24 весовых % ( $p < 0,01$ ).

Также методом рентгеновского микроанализа было показано увеличение содержания калия в срезах РВСТ после применения оротата магния (исходно содержание калия составляло 0,28 весовых %, через 8 нед. – 0,58 весовых %). Этим методом достоверно не удалось определить увеличение содержания самого магния, поскольку его содержание через 8 нед. составляло только 0,08 весовых % (рис. 6).

При проведении эхокардиографического исследования в динамике у пациентов наблюдалось значимое увеличение КСР (с  $2,9 \pm 0,04$  см до  $3,0 \pm 0,03$  см;  $p < 0,01$ ) и КДР (с  $4,9 \pm 0,04$  см до  $5,05 \pm 0,03$  см;  $p < 0,05$ ), а также КДО (с  $111,8 \pm 1,8$  см<sup>3</sup> до  $116,5 \pm 1,9$  см<sup>3</sup>;  $p < 0,05$ ).

Вместе с тем ФВ существенно не изменялась (исходно  $64,8 \pm 0,6\%$ , через 8 нед  $65,2 \pm 0,5\%$ ). Также не отме-

чено значимой динамики ВМН ЛЖ в систолу, до лечения –  $92,9 \pm 4,6$  дин/см<sup>2</sup>; после лечения –  $93,3 \pm 4,6$  дин/см<sup>2</sup> ( $p < 0,05$ ). При исследовании трансмитрального потока у пациентов было выявлено, что скорость раннего диастолического наполнения (Ve) ЛЖ до лечения составляла  $0,6 \pm 0,03$  м/с, после лечения наблюдалась тенденция к увеличению данного показателя до  $0,7 \pm 0,06$  м/с. Скорость позднего наполнения (Va) исходно составила  $0,42 \pm 0,01$  м/с, а после окончания лечения указанный параметр снизился до  $0,39 \pm 0,01$  м/с. Следствием изменений указанных скоростных потоков явилось значимое увеличение соотношения пиков E/A, которое исходно составляло  $1,42 \pm 0,02$ , а после лечения –  $1,79 \pm 0,04$  ( $p < 0,01$ ), что свидетельствовало об улучшении релаксации левого желудочка и увеличении объема принимаемой им крови в первую фазу диастолы (табл. 1).

### Обсуждение

Рыхлая волокнистая соединительная ткань, входящая в состав миокарда, обеспечивает его опорно-трофическую функцию. Патогенез нарушений функции сердца при системных нДСТ изучен недостаточно, а лечебная тактика коррекции дисфункции, связанной с этой патологией, носит эмпирический характер.

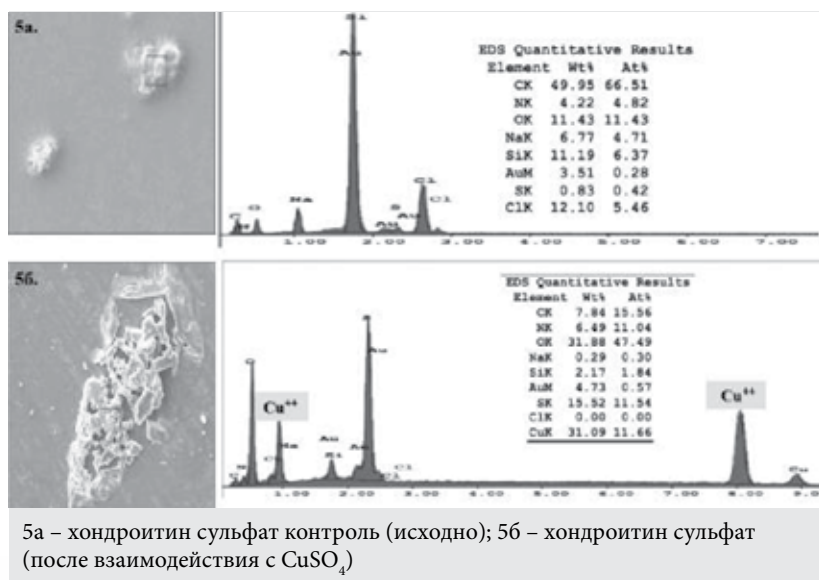


Рисунок 5. Микроструктурный анализ хондроитин сульфата

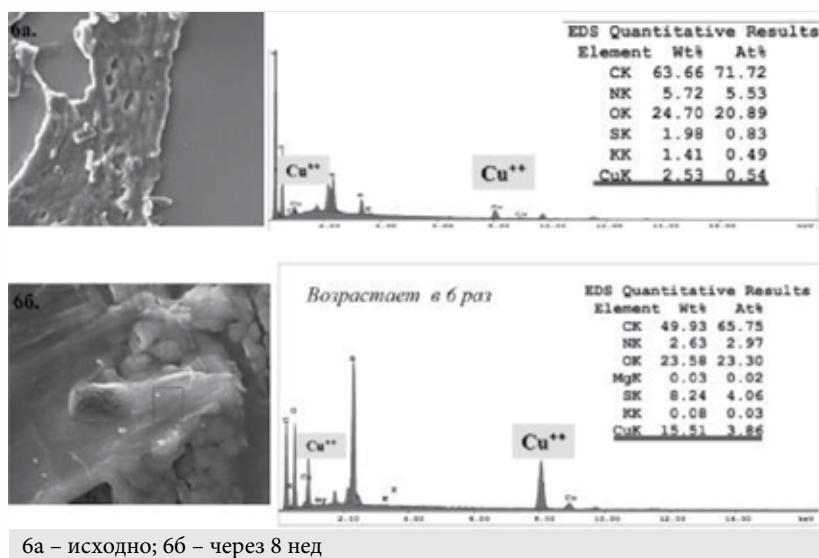


Рисунок 6. Изменение протеогликанов волокнистой соединительной ткани в биоптатах кожи по метке  $\text{CuSO}_4$

Таблица 1. Динамика эхокардиографических показателей на фоне применения оротата магния (n=59)

Параметр	Исходно	Через 8 нед
КДР ЛЖ, см	4,90±0,05	5,00±0,03*
КСР ЛЖ, см	2,90±0,04	3,00±0,03**
КДО ЛЖ, см <sup>3</sup>	111,8±1,8	116,5±1,9*
КСО ЛЖ, см <sup>3</sup>	39,0±0,8	40,6±0,8
ФВ, %	64,8±0,6	65,2±0,5
ВМН, дин/см <sup>2</sup>	92,90±0,06	93,3±4,6
Е/А	1,42±0,02	1,79±0,04**

\* $p < 0,05$ ; \*\* $p < 0,01$  по сравнению с исходным значением. ЛЖ – левый желудочек; КДР – конечный диастолический размер; КСР – конечный систолический размер; КДО – конечный диастолический объем; КСО – конечный систолический объем; ФВ – фракция выброса; ВМН – внутримиекардиальное напряжение

Для оценки функции соединительной ткани морфологические методы имеют определяющее значение, поскольку не существует функциональных методов оценки этой ткани, а существующие методы лабораторной диагностики биохимических показателей биологических жидкостей являются косвенными. Следует отметить, что прижизненное изучение особенностей соединительной ткани сердца при системных дисплазиях сопряжено с рядом объективных трудностей. Прежде всего, невозможно использовать прижизненный биопсийный материал сердца у этих пациентов, поскольку это исследование не предусмотрено протоколом надлежащей клинической практики, а анализ аутопсийного материала не может быть использован для оценки эффективности терапии. Моделирование системных нДСТ у экспериментальных животных не представляется возможным, поскольку данная патология полиэтиологична и присуща только организму человека. Тем более сложным моментом является объективная оценка изменений, которые могут происходить непосредственно в соединительной ткани под действием лекарственных препаратов. Единственно возможный путь преодоления этих проблем – анализ биодоступного материала, каковым является биопсийный материал кожи пациентов, поскольку процедура забора данного материала не сопряжена с угрозой жизни и здоровью пациентов.

В настоящем исследовании была предпринята попытка обосновать применение препаратов магния для коррекции расстройств функции сердца у больных с ПМК как ключевого патогенетического средства, позитивно влияющего на морфофункциональные свойства соединительной ткани. Дизайн исследования подразумевал динамическое исследование РВСТ до начала терапии препаратами магния и после нее.

В качестве объекта для комплексного морфологического анализа РВСТ больных с ПМК были использованы препараты биоптатов кожи. По имеющимся литературным данным правомерно сопоставлять изменения в морфологическом статусе РВСТ в



биоптатах кожи с РВСТ миокарда как с позиции системного характера дисплазий соединительной ткани, так и на основе данных об универсальности реактивных изменений однотипных тканей организма разной локализации [14].

Проведенное комплексное гистологическое исследование показало, что в результате лечения препаратами магния пациентов с ПМК происходило изменение архитектоники РВСТ, проявлявшееся в упорядоченности взаиморасположения волокон. Кроме этого, увеличивалось содержание аморфного вещества (части матрикса) РВСТ, участвующего в метаболических процессах миокарда.

Рентгеновский микроанализ образцов в сканирующем электронном микроскопе Quanta 200 3D с приставкой EDAX позволяет проводить гистохимические исследования биологических препаратов при условии наличия в реактиве металлов. Следует подчеркнуть, что при этом исследовании возможно одновременное изучение структуры образца и его элементного состава, а при аналогичных методах исследования элементный состав можно изучить только лишь разрушив образец, например, при плазменной спектrophотометрии. Для доказательства наличия протеогликанов в межклеточных пространствах и количественной оценки его содержания был применен оригинальный метод гистохимической детекции с использованием 1% водного раствора сульфата меди. Прототипом этой методики являлся метод Энтона. Предварительно этот метод был успешно апробирован на чистых препаратах хондроитинсульфата и гиалуроновой кислоты – основных компонентах межклеточного матрикса РВСТ. Детекция протеогликанов оказалась возможной, поскольку их аминные группы связываются с ионами меди, которые, в свою очередь, было возможным определить при микроструктурном анализе в сканирующем электронном микроскопе. Посредством рентгеновского микроструктурного анализа РВСТ биоптатов кожи, об-

работанных сульфатом меди, было доказано, что в межклеточных пространствах РВСТ содержатся протеогликаны, их процентное содержание достоверно увеличивалось после лечения препаратами магния примерно в 6 раз. Структурно-функциональная реорганизация РВСТ является определяющим фактором повышения ее диффузионной способности, от которой прямо зависит интенсивность метаболических процессов в миокарде.

В биопсийном материале рентгеновским микроанализом было показано существенное увеличение содержания калия после терапии препаратами магния. Магний этим методом достоверно не определялся. Вместе с тем, по данным литературы соотношение содержания калия и магния в тканях составляет 10:1 [29]. В связи с этим представляется обоснованным утверждать, что при увеличении содержания калия после лечения, увеличивается и содержание магния. Магний является коферментом киназ, в частности АТФ-аз, т.е. «мостиком» между ферментом и субстратом. Поэтому можно утверждать, что назначение препаратов магния пациентам с дисплазиями соединительной ткани является патогенетически обоснованным и направленным на улучшение энергетических и других обменных процессов в миокарде и его строении.

В литературных данных последних нескольких лет имеются сведения об изменениях эхокардиографических показателей на фоне лечения препаратами магния, трактовка полученных данных не проводилась [17]. Согласно этим данным, после лечения регистрировалось достоверное увеличение конечных систолического и диастолического размеров ЛЖ и его объема в диастолу, при этом фракция выброса не менялась.

Полученные в настоящем исследовании данные относительно изменений линейных и объемных параметров ЛЖ совпадают с результатом, полученным Акатовой Е.В. и соавт. [17]. Вместе с тем, обращает на себя внимание то, что основным показателем, отражающим диастолическую функцию ЛЖ, а именно, со-

отношение пиков быстрого диастолического наполнения ЛЖ ( $V_e$ , м/сек) и пика активного предсердного наполнения ( $V_a$ , м/сек) –  $E/A$  после лечения достоверно увеличивался.

Таким образом, совокупность данных, полученных в проведенном исследовании, позволяет утверждать, что препараты магния оказывают положительное влияние на структурно-функциональную организацию РВСТ, улучшая ее эластичность и растяжимость, что в конечном итоге, улучшает релаксацию ЛЖ.

### Заключение

С учетом системного характера недифференцированного типа дисплазии соединительной ткани у пациентов с ПМК представляется правомерным экстраполировать реактивные изменения РВСТ кожи на РВСТ миокарда при назначении оротата магния. Морфологические изменения РВСТ у пациентов с ПМК при применении оротата магния заключаются в увеличении объема аморфной части матрикса, упорядочении взаиморасположения волокон и в увеличении содержания протеогликанов. В комплексе эти изменения указывают на реорганизацию архитектоники РВСТ и улучшение ее метаболического статуса. При приеме пациентами оротата магния достоверно увеличилось содержание калия в соединительной ткани. Результатом применения оротата магния (Магнерот®) у пациентов с ПМК явилось улучшение параметров внутрисердечной гемодинамики и диастолической функции ЛЖ при отсутствии изменений его инотропной функции.

В основе функциональных изменений лежало улучшение диффузионной способности соединительной ткани и ее архитектоники, определяющей улучшение ее эластичности и растяжимости.

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

Список литературы  
находится в редакции

# МАГНЕРОТ®

комбинация  
**МАГНИЯ и ОРОТОВОЙ КИСЛОТЫ**  
улучшает сократительную функцию  
и энергетический статус миокарда

Сделано  
в Германии

## Показания к применению:

В комплексном лечении  
и для профилактики

- ♥ инфаркта миокарда
- ♥ аритмий сердца
- ♥ хронической сердечной недостаточности
- ♥ ночных судорог икроножных мышц

ШИРОКО ПРИМЕНЯЕТСЯ  
ПРИ ЛЕЧЕНИИ ЗАБОЛЕВАНИЙ  
СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТОЙ  
СИСТЕМЫ

Отпускается без рецепта врача



**Вёрваг Фарма**  
Мы лечим осложнения диабета

Представительство Вёрваг Фарма ГмБХ и Ко. КГ  
в Республике Казахстан и Средней Азии  
Тел./факс: +7 (727) 311 67 79, 311 67 99



# Эффективность лозартана у больных артериальной гипертонией с гипертрофией миокарда левого желудочка



Чихладзе Н.М., Сахнова Т.А., Блинова Е.В., Яровая Е.Б., Чазова И.Е.  
Институт кардиологии им. А.Л. Мясникова ФГУ РК НПК  
Минздравсоцразвития РФ, г. Москва

**Развитие гипертрофии миокарда левого желудочка (ГЛЖ) у больных артериальной гипертонией (АГ) ассоциируется с повышенным риском сердечно-сосудистой заболеваемости и смертности. Ранняя диагностика ГЛЖ у больных АГ важна для стратификации риска развития сердечно-сосудистых осложнений и обоснования тактики лечения. Электрокардиографическое (ЭКГ) исследование на протяжении почти столетия остается одним из основных методов диагностики ГЛЖ. За это время было предложено множество ЭКГ-критериев ГЛЖ – от простых вольтажных пороговых значений до сложных формул и балльных систем [1]. В целом обычно используемые ЭКГ-критерии ГЛЖ отличаются высокой специфичностью и относительно небольшой чувствительностью при выявлении ГЛЖ методом эхокардиографии (ЭхоКГ) или по анатомическим данным. Вместе с тем в ряде исследований обоснована прогностическая значимость ЭКГ-критериев ГЛЖ в определении повышенного риска сердечно-сосудистой заболеваемости и смертности [2, 3]. Одни из первых данных о влиянии ЭКГ-признаков ГЛЖ на прогноз были получены во Фрамингемском исследовании. В ходе этого исследования было показано, что наличие ЭКГ-признаков ГЛЖ приводит к трехкратному увеличению риска смерти, а также значительному увеличению риска сердечно-сосудистых осложнений (ишемическая болезнь сердца, инфаркт миокарда, сердечная недостаточность, инсульт, внезапная смерть) [4].**

В научной литературе представлены результаты, свидетельствующие об обратном развитии ГЛЖ на фоне антигипертензивной терапии, что сопряжено со снижением риска развития неблагоприятных сердечно-сосудистых исходов. Приведены результаты исследований, в которых обоснована эффективность препаратов, блокирующих эффекты ангиотензина II (АТ II), продемонстрировано кардиопротективное действие блокаторов АТ1-рецепторов (БРА), обусловленное не только снижением системного артериального давления (АД), но и прямым антипролиферативным действием на кардиомиоциты и фибробласты миокарда. Прогностическая значимость ЭКГ-критериев ГЛЖ представлена в

исследовании LIFE, в котором оценивался эффект БРА лозартана в сопоставлении с  $\beta$ -адреноблокатором по влиянию на АД, обратное развитие ГЛЖ и конечные сердечно-сосудистые исходы [5]. Продemonстрированы преимущества лозартана в предотвращении сердечно-сосудистых заболеваний и смертности у больных АГ и ЭКГ по критериями ГЛЖ.

Доступность регистрации ЭКГ в амбулаторных условиях, возможность применения ЭКГ-критериев ГЛЖ для выявления ее признаков и анализа их в динамике на фоне антигипертензивной терапии БРА лозартаном послужили основанием для данного исследования.

**Цель** предпринятого нами исследования ЭЛЛА-ГЛЖ (Эффек-

тивность препаратов Лозап и Лозап Плюс у пациентов с Артериальной гипертонией и ГЛЖ) – проведение скрининга в условиях поликлинической практики с использованием ЭКГ-критериев ГЛЖ у больных АГ для выявления ГЛЖ и оценки в динамике на протяжении 12 мес. эффективности лозартана по влиянию на АД и ГЛЖ.

## Материалы и методы исследования

Скрининговому обследованию были подвергнуты 557 больных с ранее леченой и нелеченой АГ. Критерии включения в исследование: уровень АД  $\geq 140$  и/или 90 мм рт. ст., ЭКГ-признаки ГЛЖ по критерию Соколова-Лайона и/или корнельскому

произведению. По результатам скрининга ЭКГ-признаки ГЛЖ были выявлены у 155 из 557 больных АГ. Все пациенты с выявленными признаками ГЛЖ были включены в дальнейшее исследование.

Критериями исключения из исследования служили:

- аллергические реакции или кашель, возникающие на фоне приема препаратов из группы БРА или ингибиторов АПФ;
- беременность;
- ИМ или острое нарушение мозгового кровообращения давностью менее 6 мес.;
- двусторонний стеноз почечных артерий или стеноз почечной артерии единственной почки.

В соответствии с протоколом исследования (рис. 1.) пациенты получали лозартан в виде монотерапии (Лозап, Zentiva, Чехия) или фиксированную комбинацию Лозап 50 мг + гидрохлортиазид 12,5 мг (Лозап Плюс). Выбор тактики лечения (монотерапия или комбинированное лечение) основывался на уровне АД: при АГ 1-й степени назначали Лозап в дозе 50 мг в день, при АГ 2–3-й степени – Лозап Плюс 1 раз в день. При отсутствии достижения целевого уровня АД (АД<140/90 мм рт. ст.) через 4 нед. лечения дозу Лозапа увеличивали до 100 мг (по 50 мг 2 раза в день), а через последующие 4 нед. (8 нед. от начала лечения) при необходимости (АД>140/90 мм рт. ст.) к терапии присоединяли другие антигипертензивные препараты длительного действия из групп антагонистов кальция, β-адреноблокаторов и пре-

паратов центрального действия. На последующих визитах с интервалом в 4 нед. (всего 13 визитов на протяжении 12 мес. исследования), при необходимости проводили коррекцию терапии до достижения целевого уровня АД.

Измерение АД у пациентов проводили в положении сидя, после предварительного отдыха в течение 10 мин. Были выполнены три измерения на одной и той же руке с интервалом в 2 мин., после чего вычисляли среднее значение АД.

Регистрацию ЭКГ проводили исходно и в динамике через 6 и 12 мес. лечения. Все ЭКГ, снимаемые при скрининге исходно и в динамике, анализировали с целью выявления признаков ГЛЖ в институте кардиологии им. А.Л. Мясникова.

ЭКГ регистрировались со скоростью 50 мм/с в масштабе 1 мВ=1 см и оценивались двумя независимыми экспертами, не знакомыми с клинической информацией. Продолжительность комплекса QRS измеряли с точностью до 10 мс, а амплитуды зубцов R в отведениях aVL, V5, V6 и зубцов S в отведениях V1 и V3 – с точностью до 1 мм (0,1 мВ).

Показатель Соколова-Лайона вычисляли как сумму зубца S в отведении V1 и зубца R в отведении V5 или V6 (выбирали отведение, где амплитуда зубца R была больше). Корнельский показатель вычисляли как сумму зубца R в отведении aVL и зубца S в отведении V3. Корнельское произведение вычисляли как произведение корнельского показателя и продолжительности QRS, при этом

вводилась поправка на пол: у женщин к значению корнельского показателя прибавляли 6 мм.

ЭКГ-признаком ГЛЖ считалось выполнение по крайней мере одного из двух критериев: показатель Соколова-Лайона более 38 мм и/или корнельское произведение более 2440 мм х мс. Наличие или отсутствие синдрома напряжения (strain pattern) определялось визуально. Синдром напряжения диагностировали при наличии косонисходящего выпуклостью вверх снижения сегмента ST и асимметричных отрицательных зубцов T, направленных противоположно комплексу QRS, в отведениях I, aVL, V5 и/или V6.

В динамике были проанализированы ЭКГ у 111 из 155 больных с исходной ГЛЖ на протяжении 6 мес. лечения, составившие 1-ю группу, в которой для анализа были доступны все исследуемые параметры на всех визитах на протяжении 6 мес. наблюдения. У 55 из них динамика АД и данные ЭКГ проанализированы по результатам всех визитов на протяжении 12 мес. лечения. Эти пациенты составили 2-ю группу.

Критерии оценки эффективности проводимой терапии – нормализация уровня АД (менее 140/90 мм рт. ст.) по данным офисных измерений, положительная динамика ЭКГ-признаков ГЛЖ.

Статистическую обработку результатов проводили с использованием пакетов статистических программ STATISTICA 8.0 и SPSS 13.0.

Для каждой из непрерывных величин в зависимости от типа распре-

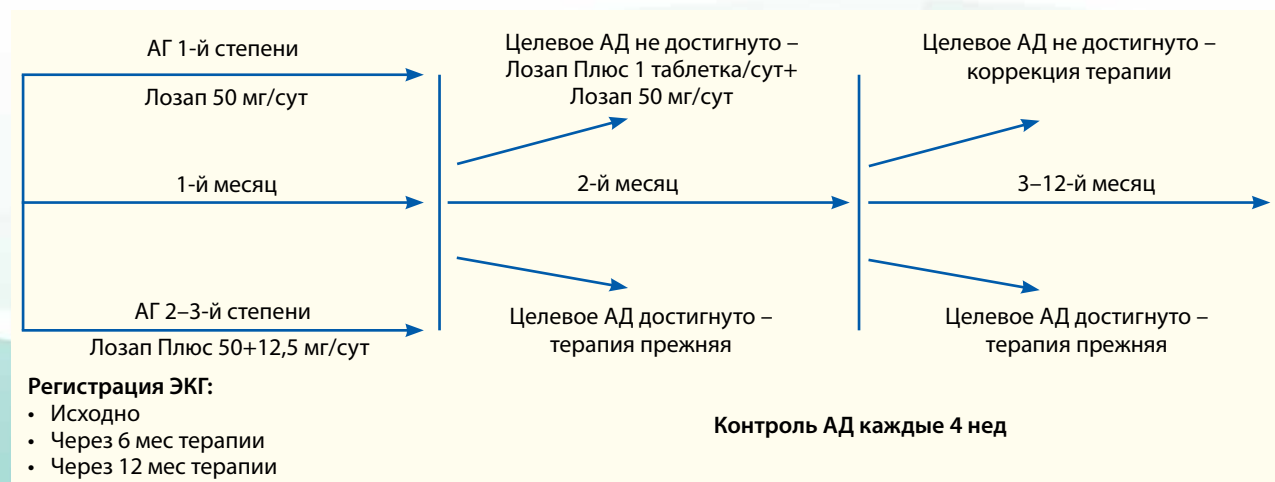


Рисунок 1. Схема исследования



деления приведены либо среднее (М) и стандартное отклонение (s), либо медиана и квартили распределения. Для анализа таблиц сопряженности 2x2 был применен двусторонний точный критерий Фишера, для таблиц сопряженности 2x3 (сравнение групп по тяжести течения АГ) – критерий х2 Пирсона.

Для оценки эффективности лечения пациентов с ГЛЖ было проведено сравнение исходных показателей до лечения с их значениями через 6 мес. терапии, а также через 12 мес. с помощью непараметрического парного критерия Вилкоксона.

При сравнении степени изменения показателей в группах, разделенных по полу и заболеваемости сахарным диабетом, в зависимости от типа распределения степени изменения показателя использовали t-критерий Стьюдента или U-критерий Манна-Уитни.

Динамика средних значений ЭКГ-показателей Соколова-Лайона, корнельского произведения и АД исследовали с помощью дисперсионного анализа (ANOVA) повторных измерений во всей группе пациентов с ГЛЖ. Были проанализированы и данные повторных измерений для групп с сохранением и отсутствием ЭКГ-признаков ГЛЖ к 6-му и 12-му месяцам лечения, на фоне терапии с тремя последовательными моментами наблюдений. С использованием критерия Ньюмена-Кейлса проводили множественные сравнения средних и вычисляли значимость различия для каждого из возможных сравнений.

Проверяемые гипотезы отклоняли при уровне значимости  $p < 0,05$ .

### Результаты и их обсуждение

В задачи исследования входило проведение на основании ЭКГ-критериев ГЛЖ скрининга у больных АГ для выявления ГЛЖ, сопоставление клинико-демографических характеристик у больных с наличием и отсутствием ГЛЖ и оценка в динамике эффективности лозартана в обеспечении адекватного контроля АД и возможного обратного развития ГЛЖ.

Исследование проводилось в условиях поликлинической прак-

тики в 45 городах России. В анализ были включены 557 больных АГ со средней длительностью анамнеза  $11,32 \pm 7,76$  года, средний возраст которых составил  $60,15 \pm 11,10$  года. До начала исследования средние уровни систолического и диастолического АД (САД и ДАД) в рассматриваемой группе были равны  $167,28 \pm 16,31$  и  $96,25 \pm 9,68$  мм рт. ст. соответственно.

В предпринятом исследовании диагностика ГЛЖ базировалась на доступном в амбулаторных условиях методе – регистрации ЭКГ с анализом не только вольтажных ЭКГ-критериев ГЛЖ по показателю Соколова-Лайона, но и по корнельскому произведению.

У 155 из 557 (27,8%) больных АГ выявлены признаки ГЛЖ по критерию Соколова-Лайона и/или корнельскому произведению. Эти данные согласуются с результатами других исследований [6]. Между обоими ЭКГ-критериями ГЛЖ в нашем исследовании выявлена статистически значимая связь. Коэффициент корреляции Спирмена между критериями ГЛЖ составил 0,6 ( $p = 0,00002$ ). В среднем по группе у больных с наличием ГЛЖ значение критерия Соколова-Лайона составило  $35,92 \pm 10,00$  мм, а значение корнельского произведения при этом было  $2728 \pm 1085$  мм х мс.

Определенный интерес представляет анализ некоторых показателей, способных детерминировать развитие ГЛЖ у больных АГ. В проведенных ранее исследованиях рассматривалась возможная связь ГЛЖ у больных АГ с уровнем САД и ДАД, возрастом, полом, расой, фактором табакокурения, потреблением алкоголя, индексом массы тела (ИМТ), а также некоторыми биохимическими показателями: уровнем общего холестерина, глюкозы [5].

В нашем исследовании наличие и отсутствие ГЛЖ было проанализировано в сопоставлении с АД, длительностью анамнеза АГ, возрастом, полом, фактором курения, ИМТ, ассоциированными с сердечно-сосудистыми заболеваниями.

Согласно проведенному нами сравнительному анализу в группах с наличием и отсутствием ГЛЖ не выявлены достоверные различия по воз-

расту ( $61,65 \pm 10,09$  года и  $59,48 \pm 11,47$  года соответственно), уровню САД ( $168,94 \pm 17,77$  и  $166,93 \pm 15,77$  мм рт. ст. соответственно) и ДАД ( $97,25 \pm 9,97$  и  $95,78 \pm 9,64$  мм рт. ст. соответственно), АД, ИМТ ( $29,47 \pm 4,75$  и  $29,10 \pm 4,74$  кг/м<sup>2</sup>). Не выявлено также различий в распределении по полу. Отсутствовали различия по фактору табакокурения. Установлено статистически значимое различие по длительности анамнеза АГ: у больных с ГЛЖ этот показатель составил  $12,41 \pm 7,68$  года, а без ГЛЖ –  $10,79 \pm 7,68$  года ( $p < 0,05$ ). Выявлена статистически значимая корреляционная связь между возрастом и длительностью АГ (коэффициент корреляции Спирмена  $r = 0,56$ ,  $p = 0,001$ ).

В проведенном недавно в Испании исследовании в условиях амбулаторной практики по результатам анализа критериев корнельского произведения в качестве предикторов ГЛЖ наряду с уровнем АД, возрастом и полом рассматривалась длительность анамнеза АГ [7]. Представленные данные свидетельствуют о важности применения ЭКГ-критериев ГЛЖ для раннего выявления этой патологии.

В группе больных АГ с диагностированной ГЛЖ при распределении по степени тяжести АГ 1-й степени выявлена у 16,12% больных, 2-й – у 45,8%, 3-й – у 36,06%. Примерно половина пациентов (53,54%) имели ИБС, процент пациентов с цереброваскулярными заболеваниями был значительно ниже (9,03%).

Представленные данные свидетельствуют о том, что основную часть больных, включенных в исследование (81,86%), составили лица с АГ 2 и 3-й степени тяжести с развитием ГЛЖ, т.е. больные высокого риска развития сердечно-сосудистых осложнений. Выбор адекватной тактики терапии у этой категории больных – задача особой важности.

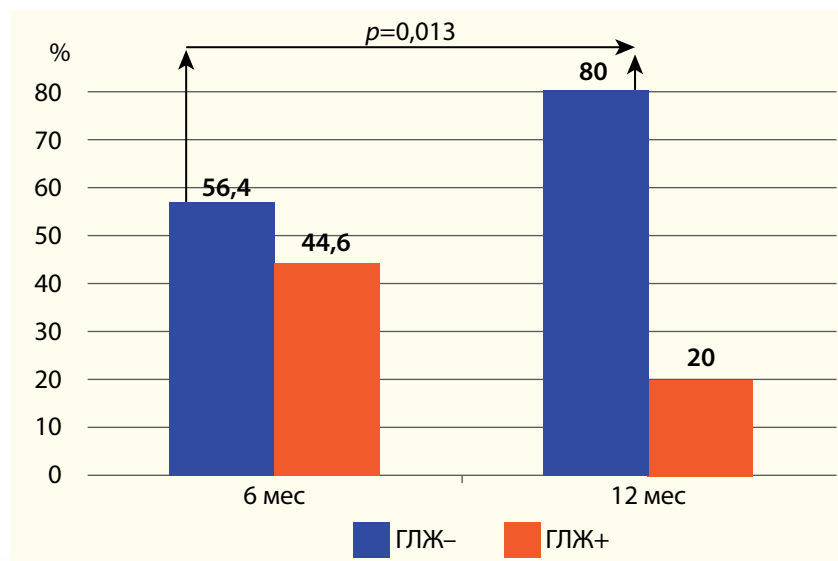
В зависимости от исходного уровня АД больные получали моно- или комбинированную терапию. Частота назначения препаратов Лозап и Лозап Плюс для достижения целевых уровней АД представлена на рис. 2. Исходно в 34,12% случаев назначали препарат Лозап, в 65,86% – Лозап Плюс. Через 6 мес. лечения доля

пациентов, получающих комбинированную терапию (Лозап Плюс), составила 76,18%, а через 12 мес. возросла до 81,53%. Полученные нами результаты согласуются с современными представлениями о необходимости применения комбинированной терапии для эффективного контроля АД у большинства больных АГ [8, 9]. В Российских рекомендациях по диагностике и лечению АГ особое внимание обращено на преимущества назначения фиксированной комбинированной антигипертензивной терапии, которая всегда рациональна [10]. Подчеркивается, что назначение фиксированной комбинации двух антигипертензивных препаратов может быть первым шагом лечения у пациентов с высоким сердечно-сосудистым риском или следовать сразу за монотерапией. В нашем исследовании отмечено, что применение фиксированной комбинации в составе препарата Лозап Плюс способствовало повышению приверженности пациентов лечению.

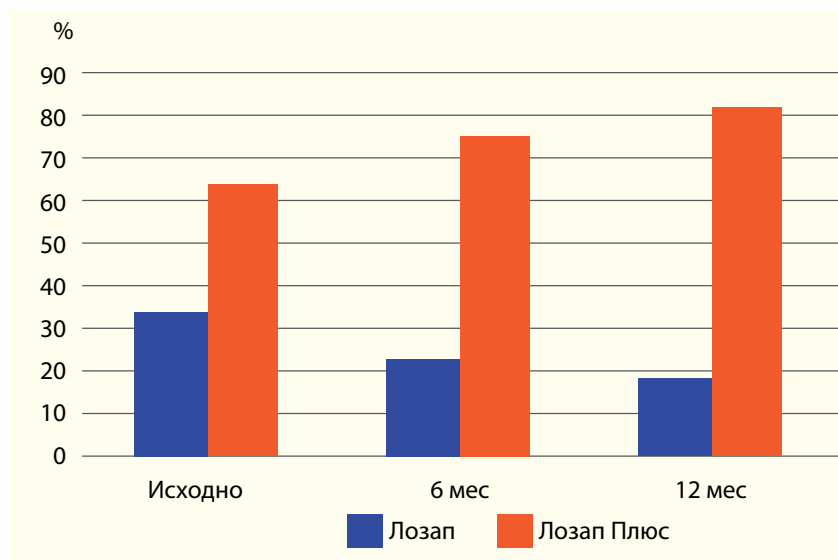
У 111 из 155 больных АГ с ГЛЖ динамика АД и ЭКГ на фоне лечения Лозапом была проанализирована по результатам всех визитов на протяжении 6 мес. наблюдения (1-я группа), а у 55 больных из них – на протяжении 12 мес. лечения (2-я группа).

Анализ антигипертензивной эффективности проводимой терапии позволил установить, что через 6 мес у 111 из 155 пациентов (1-я группа) в ходе лечения целевой уровень АД был достигнут в 68,45% случаев по САД и ДАД; только по САД – в 71,14% случаев, и только по ДАД – в 83,89% случаев.

У 55 из 155 пациентов имелись измерения изучаемых параметров на всех визитах на протяжении 12 мес. наблюдения (2-я группа). Согласно полученным к этому времени результатам сохранялась примерно та же пропорция, что и через 6 мес. наблюдения: достижение целевого значения САД и ДАД – в 69,13% случаев, только САД – в 76,54% случаев, только ДАД – в 79,01%. Динамическое наблюдение за больными позволило установить, что значительное снижение уровней АД наблюдается уже в первые месяцы лечения.



**Рисунок 2.** Распределение больных АГ в зависимости от наличия (ГЛЖ+) и отсутствия (ГЛЖ-) гипертрофии миокарда ЛЖ на протяжении 12 мес лечения



**Рисунок 3.** Частота назначения препаратов (Лозап и/или Лозап Плюс) у больных АГ с исходной ГЛЖ на протяжении 12 мес лечения

Эти результаты согласуются с полученными нами ранее данными о высокой антигипертензивной эффективности тактики лечения, основанной на применении Лозапа, у больных АГ разной степени тяжести [11].

Анализ ЭКГ через 6 мес. лечения в 1-й группе (n=111) позволил установить, что уже в 47,75% случаев признаки ГЛЖ отсутствовали по критерию Соколова-Лайона и/или по корнельскому произведению. Согласно тем же критериям во 2-й группе (n=55) признаки ГЛЖ отсутствовали у 29 (56,36%) и сохранялись у 24 (43,64%) пациентов через 6 мес.

после начала лечения (рис. 3). Однако среди этих 24 пациентов через 12 мес. лечения признаки ГЛЖ не регистрировались уже у 13 (80,00%) и сохранялись лишь у 11 (20,00%). Таким образом, признаки ГЛЖ во 2-й группе через 6 мес. лечения исчезли в 56,36%, еще в 23,64% случаев признаки ГЛЖ сохранялись в течение 6 мес., но не обнаруживались к 12-му месяцу лечения, т.е. к моменту завершения 12-месячного лечения у 44 (80,00%) из 55 пациентов наблюдалось отсутствие ЭКГ-признаков ГЛЖ.

На фоне терапии с тремя последовательными моментами наблюдений (исходно, 6 и 12 мес.) с помощью



метода повторных измерений во 2-й группе выявлена статистически значимая динамика средних значений как показателей Соколова-Лайона, так и корнельского произведения (см. таблицу).

### Изменения в динамике ЭКГ-критериев ГЛЖ через 6 и 12 мес. лечения

С использованием критерия множественных сравнений Ньюмена-Кейлса проводили сравнения средних значений показателей ГЛЖ. Уточним, что уровень значимости  $p$  при каждом из трех возможных сравнений показателей Соколова-Лайона не превышал 0,0001. При сравнении средних значений корнельского произведения установлено достоверное снижение этого показателя уже через 6 мес. лечения, статистически значимого различия не было выявлено лишь между 6 и 12-месячными моментами наблюдений.

Среди ЭКГ-предикторов сердечно-сосудистой смертности, фатальных и нефатальных ИМ, нарушений мозгового кровообращения существенную роль играет показатель, известный как синдром напряжения [12, 13].

Достижение на фоне медикаментозной терапии положительной динамики параметров, характеризующих данный синдром, – важная задача лечения больных АГ.

В нашем исследовании синдром напряжения исходно имели 32 больных с вольтажными критериями ГЛЖ. У 13 больных в ходе лечения его признаки исчезли, среди них у 9 пациентов синдром напряжения не был зафиксирован уже на 2-й точке и еще у 4 человек – на 3-й.

Полученные нами результаты согласуются с результатами предыдущих исследований других авторов

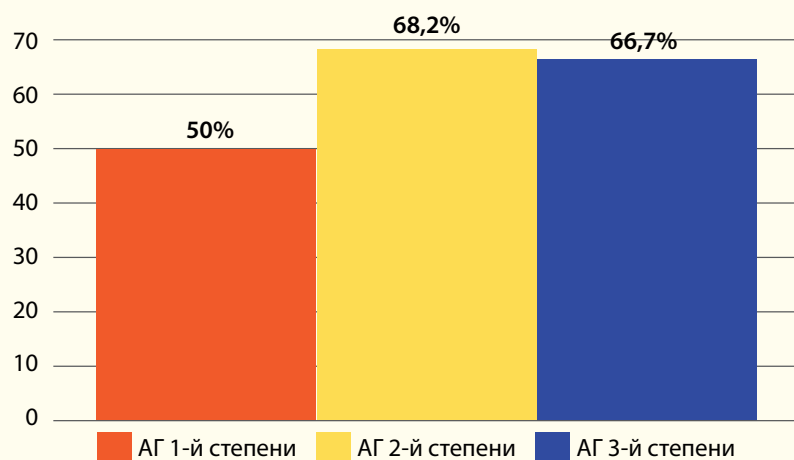
и свидетельствуют о значительном регрессе ГЛЖ по критериям ЭКГ на фоне терапии лозартаном [14, 15].

В проведенных ранее исследованиях было обращено внимание на различия в положительной динамике ЭКГ-критериев ГЛЖ на фоне терапии в зависимости от пола: у мужчин по сравнению с женщинами регресс признаков ГЛЖ был более выражен [16]. Кроме того, наблюдалась меньшая степень снижения ЭКГ-критериев ГЛЖ у больных с сопутствующим сахарным диабетом [17]. Проведенный нами анализ изменений в динамике ЭКГ-критериев ГЛЖ рассмотрен в предыдущей публикации. В этом исследовании не было выявлено статистически значимой связи между изменениями в динамике как показателя Соколова-Лайона, так и корнельского произведения в зависимости от пола или наличия сахарного диабета [18].

В задачи нашего исследования также входил анализ динамики ЭКГ-критериев ГЛЖ на фоне лечения в

сопоставлении с исходной степенью тяжести АГ. Полученный результат представлен на рис. 4. Установлено, что через 12 мес. лечения ЭКГ-критерии ГЛЖ отсутствовали в 50% случаев при исходной 1-й степени АГ, в 68,18% случаев – при 2-й степени и в 66,67% – при 3-й степени. Статистически значимой связи между исходной степенью тяжести АГ и регрессом ЭКГ признаков с помощью критерия  $\chi^2$  Пирсона не выявлено. Эффект терапии был в равной мере выражен вне зависимости от исходной тяжести АГ.

При рассмотрении проблемы обратного развития ГЛЖ у больных АГ на фоне антигипертензивной терапии в научной литературе активно обсуждаются специфические возможности некоторых классов препаратов осуществлять кардиопротективные эффекты вне зависимости от степени снижения АД. Представлены результаты исследования, согласно которому применение терапии, основанной на ло-



Статистически значимой связи между исходной степенью тяжести АГ и регрессом ЭКГ-признаков с помощью критерия  $\chi^2$  Пирсона не выявлено. Эффект терапии был в равной мере выражен вне зависимости от исходной тяжести АГ

Рисунок 4. Динамика ЭКГ-критериев ГЛЖ в зависимости от степени тяжести АГ

Таблица

	Исходно	Через 6 мес лечения	Через 12 мес лечения	Исходно, 6 мес, р	Исходно, 12 мес, р	6 мес, 12 мес, р
Критерий Соколова-Лайона, мм	35,38±1,40	30,61±1,49	27,56±1,46	0,0001	0,0001	0,0001
Корнельское произведение, ммхмс	2613,96±157,66	2320,19±160,33	2231,89±157,10	0,020	0,007	0,477

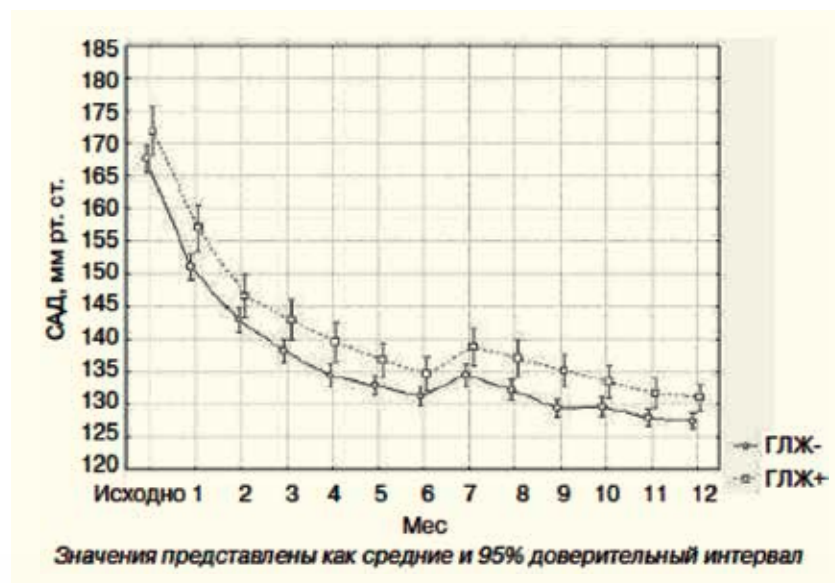
зартане, приводит к статистически значимому обратному развитию ГЛЖ вне зависимости от исходной выраженности ГЛЖ, тяжести АГ и динамики АД на фоне лечения, что обосновано потенциальной способностью БРА блокировать неблагоприятный эффект АТ II по влиянию на миокард [14]. В предпринятом нами исследовании был проведен анализ динамики средних значений САД и ДАД в сопоставлении с динамикой ЭКГ-критериев ГЛЖ на протяжении всего периода лечения. Показатели АД и ЭКГ были проанализированы у 55 пациентов на всех промежуточных точках, разделение на подгруппы происходило среди них по наличию (ГЛЖ+) и отсутствию (ГЛЖ-) по ЭКГ-критериям через 12 мес. лечения. Дисперсионный анализ повторных измерений не выявил статистически значимых различий в снижении САД и ДАД у больных с наличием и отсутствием ЭКГ-критериев ГЛЖ через 6 и 12 мес. лечения (рис. 5 и 6).

Полученные результаты позволили предположить, что кардиопротективная эффективность лозартана ассоциирована не только со степенью АД, но, возможно, и с потенциальной способностью БРА блокировать неблагоприятный эффект АТ II по влиянию на миокард.

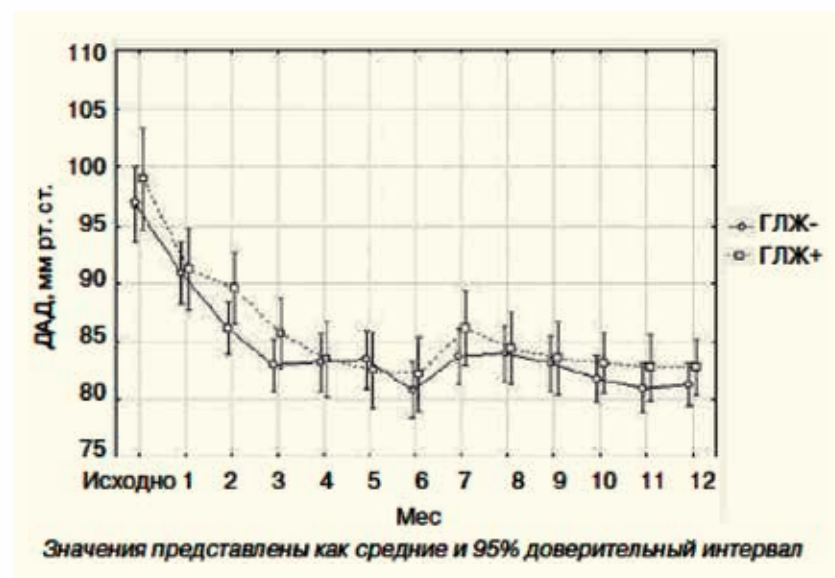
### Заключение

Полученные нами результаты свидетельствуют о том, что применение ЭКГ-критериев ГЛЖ – простой и доступный, что особенно важно в условиях поликлинической практики, способ диагностики доклинических признаков поражения миокарда у больных АГ. Сопоставление длительности анамнеза АГ у больных с наличием и отсутствием ЭКГ-признаков ГЛЖ выявило достоверно большую длительность АГ в группе больных с ГЛЖ, что обосновывает важность раннего выявления этой патологии для стратификации риска развития сердечно-сосудистых осложнений и своевременного назначения адекватной терапии.

Продемонстрирована высокая антигипертензивная эффективность препаратов Лозап и Лозап Плюс у



**Рисунок 5.** Динамика среднего САД в группе пациентов с исходной ГЛЖ, у которых критерии ГЛЖ исчезли (ГЛЖ-) или сохранились (ГЛЖ+) к 12-му месяцу лечения



**Рисунок 6.** Динамика среднего ДАД в группе пациентов с исходной ГЛЖ, у которых критерии ГЛЖ исчезли (ГЛЖ-) или сохранились (ГЛЖ+) на протяжении 12 мес лечения

категории больных высокого риска развития осложнений. Статистически достоверная положительная динамика ЭКГ-критериев ГЛЖ свидетельствует о прогностической значимости применения этих препаратов у больных АГ высокого риска.

Важно отметить, что, по нашим данным, кардиопротективная эффективность терапии Лозапом и Лозапом Плюс не зависит от исходной степени тяжести АГ и степени снижения АД на фоне лечения, что свидетельствует в пользу представлений о дополнительном, помимо антиги-

пертензивного, действия препаратов, блокирующих эффекты АТ II, на обратное развитие ГЛЖ.

Полученные результаты свидетельствуют о важности адекватного контроля АД на фоне правильно подобранной терапии и возможности, даже в условиях поликлинической практики, достижения не только целевых уровней АД, но и обратного развития ГЛЖ, используя целевые значения ЭКГ-критериев ГЛЖ.

Список литературы  
находится в редакции  
Источник: [www.medi.ru](http://www.medi.ru)



# Инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата Лозап

## УТВЕРЖДЕНА

Приказом председателя Комитета  
контроля медицинской и  
фармацевтической деятельности  
Министерства здравоохранения  
Республики Казахстан  
от 09.01.2012 г. №17

## Торговое название

Лозап

## Международное непатентованное название

Лозартан

## Лекарственная форма

Таблетки, покрытые пленочной оболочкой  
50 мг

## Состав

Одна таблетка содержит  
**активное вещество** – лозартан калия 50 мг,  
**вспомогательные вещества, ядро**: ман-  
нитол, целлюлоза микрокристаллическая,  
кросповидон, кремния диоксид коллоид-  
ный безводный, магния стеарат,  
**состав оболочки**: Сепифильм 752 белый  
(гидроксипропилметилцеллюлоза, целлю-  
лоза микрокристаллическая, макрогола  
стеарат 2000, титана диоксид (E171)), ма-  
крогол 6000

## Описание

Таблетки, покрытые пленочной оболочкой  
белого или почти белого цвета, овальной  
формы, двояковыпуклые, с риской, разме-  
ром 11.0x 5.5 мм

## Фармакотерапевтическая группа

Препараты, влияющие на систему ренин-  
ангиотензин.

Ангиотензина II антагонисты.

Код АТС C09CA01

## Фармакологические свойства

### Фармакокинетика

После приема внутрь Лозап быстро абсор-  
бируется из желудочно-кишечного тракта.  
Биодоступность около 33%. Время дости-  
жения  $C_{max}$  лозартана составляет 1 ч, актив-  
ного метаболита – 3-4 ч.

Связь с белками плазмы крови 99%, глав-  
ным образом с альбумином. Объем рас-  
пределения лозартана составляет 34  
литра. Подвергается эффекту «первого  
прохождения» через печень, метаболи-  
зируется путем карбоксилирования при  
участии изофермента 2C9 цитохрома P<sub>450</sub>  
с образованием активного метаболита.  $T_{1/2}$   
лозартана – 1.5-2 ч, а его основного мета-

болита 6-9 ч. Около 35%  
дозы выводится с мочой,  
около 60% – с фекалиями.

**Фармакокинетика лозар-  
тана у детей** изучена у  
50 детей с гипертензией в  
возрасте старше 1 месяца  
и младше 16 лет после однократного пе-  
рорального приема примерно 0.54 – 0.77  
мг/кг лозартана в сутки (средние дозы). Ре-  
зультаты показали аналогичные фармако-  
кинетические параметры лозартана после  
перорального назначения у грудных детей  
и детей младшего возраста, дошкольного,  
школьного возраста и подростков. Фар-  
макокинетические параметры метаболита  
отличались в большей степени между воз-  
растными группами. При сравнении детей  
дошкольного возраста с подростками эти  
различия становились статистически до-  
стоверными. Экспозиция у грудных детей/  
детей младшего возраста была сравни-  
тельно высокой.

### Фармакодинамика

Лозап – антигипертензивный препарат,  
специфический антагонист рецепторов  
ангиотензина II (подтип AT<sub>1</sub>), не подавляет  
киназу II – фермент, разрушающий бради-  
кинин. Лозап снижает общее перифери-  
ческое сосудистое сопротивление (ОПСС),  
концентрацию в крови адреналина и аль-  
достерона, артериальное давление, дав-  
ление в малом круге кровообращения;  
уменьшает постнагрузку, оказывает диуре-  
тический эффект. Лозап препятствует раз-  
витию гипертрофии миокарда, повышает  
толерантность к физической нагрузке у  
пациентов с сердечной недостаточно-  
стью. После однократного приема Лозапа  
антигипертензивное действие (снижение  
систолического и диастолического АД)  
достигает максимума через 6 ч, затем в  
течение 24 ч постепенно снижается. Мак-  
симальный антигипертензивный эффект  
достигается через 3-6 недель после начала  
приема Лозапа.

Фармакологические данные указывают на  
то, что концентрация лозартана в плазме  
крови у больных циррозом печени значи-  
тельно увеличивается.

## Показания к применению

- эссенциальная артериальная гипер-  
тензия
- профилактика развития сердечно-со-  
судистых осложнений, в том числе  
инсульта у пациентов с артериальной  
гипертензией и гипертрофией левого  
желудочка
- хроническая сердечная недостаточ-  
ность (в составе комбинированной  
терапии, при непереносимости или  
неэффективности терапии ингибито-  
рами АПФ)
- симптоматическая артериальная ги-  
пертензия у пациентов с инсулиннеза-  
висимой формой сахарного диабета и



нефропатией (замедление прогресси-  
рования почечной недостаточности,  
проявляющееся снижением частоты  
гиперкреатининемии, частоты раз-  
вития терминальной стадии хрони-  
ческой почечной недостаточности,  
требующей проведения диализа или  
трансплантации почек, снижение про-  
теинурии)

## Способ применения и дозы

Лозап принимают внутрь, вне зависимости  
от приема пищи, кратность приема – 1 раз  
в сутки. Лозартан может назначаться с дру-  
гими антигипертензивными препаратами,  
особенно с диуретиками (например, ги-  
дрохлоротиазид).

При **эссенциальной артериальной гипер-  
тензии** средняя суточная доза составляет  
50 мг. В отдельных случаях для достижения  
большего эффекта дозу увеличивают до  
100 мг в два приема или 1 раз в день.

**Артериальная гипертензия у детей** – име-  
ются ограниченные данные по эффектив-  
ности и безопасности лозартана у детей и  
подростков в возрасте 6-16 лет при лече-  
нии артериальной гипертензии.

Рекомендуемая доза составляет 25 мг  
однократно в сутки у пациентов с массой  
тела более 20 и менее 50 кг. В исключи-  
тельных случаях дозу можно повысить до  
максимальной – 50 мг однократно в сутки.  
Рекомендуемая доза составляет 0.7 мг/кг  
однократно в сутки (до 25 мг всего, в ис-  
ключительных случаях до целевой дозы  
выше 25 мг, максимально до 50 мг).

Дозы выше 1.4 мг/кг (или превышающие  
100 мг) в сутки у детей не изучались.

Лозартан не рекомендуется для приме-  
нения у детей младше 6 лет, так как по данной  
группе пациентов данных недостаточно.  
Не рекомендуется у детей со скоростью  
 клубочковой фильтрации < 30 мл/ мин /  
1.73 м<sup>2</sup>, так как данные по ним отсутствуют.

Начальная доза для пациентов с **хрони-  
ческой сердечной недостаточностью**  
составляет 12,5 мг 1 раз в сутки. Как пра-  
вило, доза увеличивается с недельным  
интервалом (т.е. 12,5 мг/сутки, 25 мг/сутки  
и 50 мг/сутки) до средней поддерживаю-  
щей дозы 50 мг 1 раз в сутки в зависи-  
мости от переносимости препарата пациен-  
том.

При назначении препарата **пациентам,  
получающим диуретики в высоких дозах**,  
начальную дозу Лозапа следует снизить до  
25 мг 1 раз в сутки.

Не требуется корректировать дозу пациен-  
там преклонного возраста или больным с  
нарушенной функцией почек, включая па-  
циентов, находящихся на гемодиализе.

Пациентам с нарушениями функции печени следует назначать более низкие дозы Лозапа (индивидуально).

Профилактика риска развития сердечно-сосудистых осложнений, в том числе инсульта, у пациентов с артериальной гипертензией и гипертрофией левого желудочка

Стандартная начальная доза препарата составляет 50 мг в сутки однократно. В дальнейшем может быть добавлен гидрохлортиазид в низких дозах и/или увеличена доза Лозапа до 100 мг в сутки.

Симптоматическая артериальная гипертензия у пациентов с инсулиннезависимой формой сахарного диабета и нефропатией

Начальная доза – 50 мг 1 раз в день с дальнейшим повышением дозы до 100 мг/сут (с учетом степени снижения АД)

## Побочные действия

Часто

- головокружение, астения, слабость
- гипотензия
- гипогликемия, гиперкалиемия

Нечасто

- сонливость, головные боли, нарушения сна
- учащенное сердцебиение, отеки, одышка, стенокардия
- симптоматическая гипотензия (особенно у пациентов со снижением внутрисосудистого объема, например, пациенты с тяжелой сердечной недостаточностью или получающие высокие дозы диуретиков), дозозависимые ортостатические эффекты
- тошнота, рвота, боли в животе, запоры, диарея
- крапивница, зуд, сыпь

Редко

- анафилактические реакции, ангионевротический отек, включая отек гортани и надгортанника, приводящие к обструкции дыхательных путей и/или отек лица, губ, глотки и/или языка
- парестезии
- обмороки, фибрилляция предсердий, цереброваскулярные нарушения
- гепатит
- повышение АЛТ, повышение мочевины крови, сывороточного креатинина

Неизвестно

- анемия, тромбоцитопения
- ортостатическая гипотензия, мигрень
- боли в спине, миалгии, артралгии
- инфекции мочевых путей
- гриппоподобные симптомы, кашель

В большинстве случаев Лозап хорошо переносится, побочные эффекты носят проходящий характер и не требуют отмены препарата.

## Противопоказания

- повышенная чувствительность к компонентам препарата
- артериальная гипотензия
- детский возраст до 6 лет (эффективность и безопасность не установлены)
- беременность и период лактации

С осторожностью

- почечная/печеночная недостаточность

## Лекарственные взаимодействия

Может назначаться с другими гипотензивными средствами.

Не отмечено клинически значимого взаимодействия с гидрохлортиазидом, дигоксином, непрямыми антикоагулянтами, циметидином, фенobarбиталом.

У пациентов с дегидратацией (предшествовавшее лечение большими дозами диуретиков) может возникать выраженное снижение АД.

Усиливает (взаимно) эффект других гипотензивных средств (мочегонных, бета-адреноблокаторов, симпатолитиков).

Повышает риск гиперкалиемии при совместном применении с калийсберегающими диуретиками и препаратами калия.

## Особые указания

Необходимо проводить коррекцию дегидратации до назначения Лозапа или начинать лечение с применения препарата в более низкой дозе.

Препараты, оказывающие воздействие на ренин-ангиотензиновую систему, могут увеличивать концентрацию мочевины в крови и сывороточного креатинина у пациентов с билатеральным почечным стенозом или стенозом артерии единственной почки. У больных с циррозом печени концентрация лозартана в плазме крови значительно увеличивается, в связи с чем при наличии заболеваний печени в анамнезе его следует назначать в более низких дозах. В период лечения следует регулярно контролировать концентрацию калия в крови, особенно у пациентов пожилого возраста, при нарушениях функции почек.

Применение у детей с нарушенной функцией почек

Лозартан не рекомендуется у детей со скоростью клубочковой фильтрации <30 мл/мин/1.73 м<sup>2</sup>, так как данных нет. На фоне лечения лозартаном регулярно должна контролироваться функция почек, так как возможно её ухудшение. Особенно это касается назначения лозартана при некоторых состояниях (лихорадка, дегидратация), при которых вероятно ухудшение функции почек. Одновременное применение лозартана и ингибиторов АПФ ухудшает функцию почек. В связи с этим, одновременное их назначение не рекомендуется.

Беременность и период лактации

Лечение лозартаном не должно начинаться во время беременности. За исключением тех случаев, когда продолжение терапии лозартаном считается крайне важным, пациентки, планирующие беременность, должны быть переведены на альтернативное антигипертензивное лечение с безопасным профилем в отношении применения во время беременности. При установлении беременности лечение лозартаном должно быть прекращено незамедлительно и при необходимости должна быть начата альтернативная терапия.

При назначении в период лактации следует принять решение о прекращении грудного вскармливания или о прекращении лечения Лозапом.

Особенности влияния лекарственного средства при управлении автотранспортом или другими потенциально опасными механизмами

Учитывая побочные действия лекарственного препарата, следует соблюдать осторожность при управлении автотранспортом или другими потенциально опасными механизмами.

## Передозировка

Симптомы: выраженное снижение артериального давления, тахикардия, из-за парасимпатической (вагусной) стимуляции, может появляться брадикардия.

Лечение: форсированный диурез, симптоматическая терапия. Гемодиализ неэффективен.

## Форма выпуска

По 10 таблеток помещают в контурную ячейковую упаковку из пленки поливинилхлоридной/полидивинилхлоридной и фольги алюминиевой.

По 3 или 9 контурных упаковок вместе с инструкцией по медицинскому применению на государственном и русском языках вкладывают в картонную пачку.

## Условия хранения

Хранить при температуре не выше 30° в оригинальной упаковке.

Хранить в недоступном для детей месте!

## Срок хранения

2 года

Препарат нельзя применять после истечения срока годности, указанного на упаковке.

## Условия отпуска из аптек

По рецепту

## Производитель/ Владелец регистрационного удостоверения

ЗЕНТИВА а.с.,  
Нитрианска 100,92027 Глоговец  
Словацкая Республика

## Адрес организации, принимающей на территории Республики Казахстан претензии от потребителей по качеству продукции (товара)

ТОО «Санofi-авентис Казахстан»  
Республика Казахстан,  
050016, Алматы, ул. Кунаева, 21Б  
телефон: 8-727-244-50-96  
факс: 8-727-258-25-96  
e-mail: quality.info@sanofi.com



# Распространенность факторов риска тромбэмболических и геморрагических осложнений среди больных с фибрилляцией предсердий



Целуйко В.И.<sup>1</sup>, Ополонская Н.А.<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Кафедра кардиологии и функциональной диагностики

Харьковской медицинской академии последипломного образования, г. Харьков

<sup>2</sup>Областной кардиологический диспансер, г. Сумы

**Фибрилляция предсердий (ФП)** является наиболее часто встречающейся в клинической практике аритмией и обуславливает 1/3 госпитализаций по поводу нарушений сердечного ритма. Распространенность ее в общей популяции составляет 0,4% и увеличивается с возрастом [1]. Данные многочисленных исследований свидетельствуют о том, что хотя ФП редко бывает непосредственной причиной смерти пациента, она может вызывать ряд серьезных осложнений, в том числе тромбэмболии в сосуды большого круга кровообращения и, в частности, ишемический инсульт. По данным Американской ассоциации сердца за 2011 г., ФП увеличивает риск развития инсульта в 5 раз среди всех возрастных групп по сравнению с общей популяцией [2]. При этом инсульты кардиоэмболического генеза протекают тяжелее и чаще, чем инсульты, сопряженные с атеротромбозом, приводят к формированию выраженного неврологического дефицита, инвалидизации и смерти пациента [4]. Кроме того, ФП представляет собой значимый фактор риска (ФР) возникновения повторных инсультов [4].

Риск развития ишемического инсульта и системных эмболий не различается при постоянной, персистирующей или пароксизмальной ФП, поэтому форма ФП не учитывается при оценке индивидуального риска тромбэмболических осложнений (ТЭО) [5].

Течение ФП и риск осложнений в значительной степени зависят от фона, на котором наблюдается ФП (возраста больного, наличия артериальной гипертензии (АГ), сахарного диабета (СД), сердечной недостаточности (СН)). По данным Фремингемского исследования, при наблюдении в течение 38 лет ХСН диагностирована у 20,6% мужчин и 26% женщин с ФП, в отсутствие ФП сердечная недо-

статочность была выявлена у 3,2 и 2,9% больных соответственно, то есть в 6-8 раз реже [6]. В связи с широкой распространенностью среди населения именно с артериальной гипертензией связано больше случаев ФП, чем с каким-либо другим фактором риска.

Риск смерти на фоне ФП составляет 50% в первый год после инсульта, что является очень неблагоприятным показателем. Поэтому для практического врача очень важна оценка риска развития цереброваскулярных событий у пациентов с ФП. Для этого рекомендуют использовать шкалу оценки риска инсульта у больных с фибрилляцией/трепетанием предсердий CHADS2. Сумма баллов по

шкале CHADS2 отображает ожидаемую частоту инсульта за год (в среднем и 95% доверительный интервал): 0 баллов – низкий риск, 1 балл – средний риск, 2 и больше баллов – высокий риск развития инсульта у пациента [7].

В последних рекомендациях Европейского общества кардиологов (2010) шкала CHADS2 была пересмотрена и дополнена – CHA2DS2VASc score [8]. Усовершенствованная шкала содержит принципиальные изменения в виде дополнительных критериев; в частности, одним из главных факторов риска наряду с перенесенным ранее инсультом или ТИА (2 балла) в этой шкале является возраст 75 лет, который теперь

оценивается в 2 балла, в отличие от предыдущей версии, где этому ФР был присвоен 1 балл. Кроме того, в шкалу CHA2DS2VASc включены возраст 65–74 года как ФР, который оценивается в 1 балл, и такие значимые ФР, как тромбоэмболии в анамнезе (2 балла), принадлежность к женскому полу (1 балл), сосудистая патология (перенесенный инфаркт миокарда, заболевание периферических артерий, атеросклеротические бляшки в аорте; 1 балл). Расширен также один из ФР предыдущей шкалы – застойная сердечная недостаточность/дисфункция левого желудочка (фракция выброса 40%) [9]. При высоком риске развития инсульта пациентам рекомендуется назначение пероральных антикоагулянтов.

Эффективность любого антитромботического лечения должна быть сбалансирована с риском большого кровотечения, особенно внутримозгового, которое часто является фатальным. Поэтому для определения риска кровотечения у пациентов с ФП (на фоне приема антикоагулянтов) введена шкала геморрагических осложнений HASBLED [10]. В шкалу HASBLED включены следующие факторы риска (1 балл за каждый): АГ, нарушение функции печени и почек, перенесенный инсульт, кровотечение в анамнезе, лабильное Международное нормализованное отношение (МНО), возраст 65 лет, сопутствующее применение лекарств или алкоголя. Про-

стога использования HASBLED дает преимущества, так как более легко может быть использована в клинической практике. Всероссийское научное общество кардиологов и Всероссийское научное общество аритмологов в своем руководстве 2011 года [11], Канадское сердечно-сосудистое общество (Canadian Cardiovascular Society – CCS) [12] и ESC 2012 г. [13] рекомендовали использование HASBLED перед началом антикоагулянтной терапии у больных с ФП. Значение индекса 3 баллов по этой шкале свидетельствует о высоком риске кровотечения и требует особой осторожности при назначении любого антитромботического препарата. Шкалу HASBLED следует использовать для идентификации модифицируемых факторов риска, которые можно корректировать, но не следует использовать для выделения пациентов, непригодных для антикоагулянтной терапии.

Известно, что в различных популяциях распространенность и преобладание отдельных факторов риска тромбоэмболических осложнений у больных ФП отличается. Подобные исследования в Украине немногочисленны и, как правило, охватывают небольшую выборку и непродолжительный период наблюдения.

Целью данного исследования явилось определение распространенности факторов риска тромбоэмболических и геморрагических осложнений среди больных с ФП и оценка их про-

гностического значения при длительном наблюдении в течение 2 лет.

## Материалы и методы исследования

В исследование были включены 318 пациентов с пароксизмальной, персистирующей и постоянной формой фибрилляции предсердий (206 мужчин, 112 женщин) в возрасте от 31 до 84 лет (в среднем  $61,70 \pm 0,64$  года).

Критериями исключения были: клапанные пороки сердца, острый коронарный синдром, острое нарушение мозгового кровообращения, онкологические заболевания, СН IV класса (по NYHA). Клинический диагноз ФП устанавливался согласно рекомендациям ACC/AHA/ESC (2010) по диагностике и лечению фибрилляции предсердий, на основании характерных жалоб больных, собранного анамнеза с учетом факторов риска (умеренным или повышенным риском развития инсульта по шкале CHADS2), данных объективного и инструментального обследования: электрокардиографии и эхокардиографии.

Среди обследованных больных у 25 (7,8%) была пароксизмальная форма ФП, у 67 (21,1%) – персистирующая, у 226 (71,1%) – постоянная форма заболевания. У всех пациентов проведена стратификация риска тромбоэмболических и геморрагических осложнений по шкале CHADS2, CHA2DS2VASc, а также HASBLED. Большинство

Таблица 1. Стратификация риска инсульта у больных по шкале CHADS2 (%)

CHADS2	Все пациенты, n=318	Мужчины, n=206	Женщины, n=112	P
СН (по NYHA)	128 (40,3)	91 (44,2)	37 (33)	0,053
АГ	242 (76,1)	149 (72,3)	93 (83)	0,032
Возраст $\geq 75$ лет	24 (7,2)	16 (7,7)	8 (7,1)	0,808
СД	46 (14,5)	29 (14,1)	17 (15,2)	0,790
Инсульт, ТИА, тромбоэмболии (в анамнезе)	50 (15,7)	28 (13,6)	22 (19,6)	0,109



больных страдали ИБС – 253 человека (79,5%), артериальная гипертензия встречалась у 242 человек (76,1%), гипертензия свыше 160 мм рт. ст. диагностирована у 20 человек (6,3%), СН – у 128 человек (40%). Среди обследованных больных у 31 человека (9,7%) в анамнезе фигурировал постинфарктный кардиосклероз, у 50 (15,7%) – инсульт, ТИА. Из факторов риска инсульта у 46 пациентов (14,5%) наблюдался сопутствующий сахарный диабет, возраст 75 лет – у 24 (7,2%), курение, в том числе в анамнезе – у 16,3 (табл. 1).

Всем пациентам с фибрилляцией предсердий оценивали риск тромбоэмболических и геморрагических осложнений. Для этого использовали шкалы CHADS<sub>2</sub>, CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>VASc, а также HASBLED. Средняя исходная оценка риска по шкале CHADS<sub>2</sub> составила 1,72±0,10 балла, CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>VASc – 2,56±0,12 балла, а HASBLED – 1,35±0,07 балла.

На протяжении всего периода исследования (2 года наблюдения) все пациенты получали базисную терапию (гипотензивные препараты, антиаритмики, антикоагулянты, статины). Частота применения различных препаратов приведена в табл. 2.

Всем наблюдаемым больным была назначена антикоагулянтная терапия, преимущественно антагонистом витамина К, в индивидуально подобранной дозе и рекомендацией жесткого контроля МНО. Результаты последующего обследования свидетельствовали о недооценке рисков пациентами, нарушении правил приема препаратов и неудовлетворительном лабораторном контроле.

Статистический анализ полученных данных осуществлялся при помощи пакета программ SPSS 19.0. Проверка нормальности распределения исследуемых признаков осуществлена с помощью критерия Шапиро-Уилка. При нормальном распределении количественные признаки были представлены в виде среднее ± стандартное отклонение (M±s), для сравнения средних двух выборок использовали t-критерий Стьюдента. Р-значения рассчитывались с использованием модели пропорциональных рисков Кокса. Различия изменения изучаемых признаков признавались статистически значимыми при вероятности справедливости нулевой гипотезы менее 5% (p<0,05). Качественные признаки оценивались в процентах.

## Результаты и обсуждение

Результаты проведенных исследований свидетельствуют, что практически все обследуемые больные (95%) с фибрилляцией предсердий, согласно шкале CHADS<sub>2</sub>, имеют повышенный риск ТЭО и нуждаются в профилактическом приеме антикоагулянтных препаратов (табл. 3). Ведущим фактором (по частоте) была артериальная гипертензия, которая встречалась у 76,1% всех обследованных пациентов. Сердечная недостаточность отмечалась у 40% больных, перенесенный ранее инсульт, ТИА – у 15,7%, сахарный диабет – у 14,5%, возраст более 75 лет – у 7,2%.

При сравнительном анализе распространенности факторов в зависимости от пола обращает на себя внимание то, что у женщин развитию фибрилляции предсердий чаще предшествует артериальная гипертензия (83% против 72,3% у мужчин), в то время как сердечная недостаточность встречается достоверно реже (33% против 44,1% у мужчин).

Известно, что в рекомендациях Европейского общества кардиологов 2010 года расширен круг показателей, которые следу-

Таблица 2. Частота использования различных групп препаратов больными с ФП

Препарат	Абс. к-во больных (n=318)	%
Бета-блокаторы	294	92,5
ИАПФ	235	73,9
Антагонисты ангиотензина II	65	20,4
Антагонисты Са	32	10,1
Диуретики/антагонисты альдостерона	187	58,8
Сердечные гликозиды	133	41,9
Амиодарон	97	30,5
Статины	144	45,3
Варфарин	229	72
Аспирин	78	24,5
Аспирин в комбинации с варфарином	11	3,5
Метаболическая терапия	106	33,3

Таблица 3.

Баллы	CHADS2		CHA2DSVAsC score		HASBLED	
	N=318	%	N=318	%	N=318	%
0	31	9,8	16	5,0	72	22,6
1	125	39,3	63	19,8	118	37,1
2	97	30,5	90	28,3	87	27,4
3	47	14,8	72	22,7	32	10,1
4	17	5,3	49	15,4	7	2,2
5	1	0,3	19	6,0	2	0,6
6	0	0	8	2,5	0	0
7	0	0	1	0,3	0	0

ет учитывать при определении риска тромбоэмболических осложнений (CHA2DSVAsC score). Учитывая, что набор больных начат раньше и оценка риска в тот период проводилась по шкале CHADS2, мы проанализировали, насколько использование новой шкалы стратификации риска изменит структуру рисков у обследованных больных (табл. 3). Если руководствоваться шкалой CHADS2 и имеющимися в то время рекомендациями, то в антикоагулянтной терапии нуждались чуть больше 50%, а при дополнении факторов риска удельный риск больных с количеством баллов, превышающих 2, составил более 75,2%. А если учитывать расширение показаний для новых антикоагулянтов, то количество больных, нуждающихся в антикоагулянтной профилактике тромбоэмболических осложнений, еще больше. Если сопоставить результаты расчета риска по двум шкалам и расширение круга пациентов, нуждающихся в профилактическом приеме антикоагулянтов (согласно рекомендациям Европейского общества кардиологов, 2012), то обращает на себя внимание, что количество больных, нуждающихся в соответствующей терапии, увеличилось с 50,9 до 95%.

В то же время варфарин (единственный антикоагулянтный препарат, рекомендованный

для профилактики ТЭО при ФП на момент начала наблюдения) принимали 72%.

Высокий риск тромбоэмболических событий, как правило, сопряжен и с повышенным риском геморрагических осложнений, так как имеются общие факторы риска (гипертензия, инсульт, возраст). Мы провели стратификацию риска кровотечений у обследованных больных. Наиболее частыми факторами риска развития кровотечения были: возраст более 65 лет – 37,1% (118 человек), нарушение функции печени или почек – 21,1% (67 человек), алкогольная зависимость – 10% (32 человека), кровотечение в анамнезе или склонность к нему – 7,2% (23 человека), а также артериальная гипертензия свыше 160 мм рт. ст. – 6,3% (20 человек). Высокий риск геморрагических осложнений (более 3 баллов) был обнаружен у 41 пациента (12,9%).

Данные больных, включенные в исследование, были повторно проанализированы через 2 года с оценкой осложнений, которые произошли за этот период. Результаты проведенного анализа тромбоэмболических и геморрагических осложнений, включая смерть, представлены в табл. 4.

Установлено, что среди лиц с невысоким риском (CHADS2 1 балл) развитие ишемических

нарушений мозгового кровообращения отмечено у 2 больных (3,2%). Данный показатель несколько выше, чем в других регистрах (1,3% за год), что, возможно, обусловлено небольшой выборкой. Отмечено пропорциональное увеличение тромбоэмболических осложнений по мере увеличения количества баллов по CHA2DSVAsC score. Следует отметить, что эта закономерность прослеживается и относительно шкалы геморрагического риска. Возрастаение суммы баллов, полученных по HASBLED, ассоциировалось с увеличением частоты осложнений.

За период наблюдения умерло 10 пациентов, причем удельный вес умерших увеличивался по мере возрастания риска тромбоэмболических осложнений. Подобная закономерность прослеживалась и в отношении суммарной конечной точки (ишемические осложнения + геморрагические осложнения + смерть). Если при сумме баллов 1 она составила 3,2%, то при 2 баллах – 7,7%, при 3 – 25%, при 4 – 26,5%, при 5 – 36,9%, при 6 – 50%, при 7 – 100%.

Все это очередной раз подтверждает, что выбранные факторы действительно отражают тяжесть больного и влияют не только на риск тромбоэмболических и геморрагических осложнений, но и на общий прогноз.



Таблица 4. Результаты проведенного анализа тромбозмболических и геморрагических осложнений, п(%)

Баллы	Тромбоэмболиче- ские осложнения		Геморрагические осложнения				Умерли	Всего ослож- нений
	Ишеми- ческий инсульт	ТИА	Геморра- гический инсульт	Носовое кровотече- ние	Желудочное кровотече- ние	Ректальное кровотече- ние		
CHADS2								
1	3(2,4)	2(0,8)	–	4(3,2)	–	1(0,8)	1(0,8)	11(8,8)
2	4(4,1)	2(2,1)	–	7(7,2)	1(1)	–	3(3,1)	17(17,5)
3	5(10,7)	1(2,1)	2(4,2)	5(10,7)	1(2,1)	1(2,1)	4(8,5)	19(40,4)
4	–	–	2(11,8)	–	1(5,8)	–	2(11,8)	5(29,4)
CHA2DSVASc score								
1	1(1,6)	1(1,6)	–	–	–	–	–	2(3,2)
2	–	2(2,2)	–	5(5,5)	–	–	–	7(7,7)
3	4(5,5)	–	1(1,4)	6(8,3)	2(2,9)	1(1,4)	4(5,5)	18(25)
4	3(6,1)	2(4,2)	–	4(8,1)	–	1(2)	3(6,1)	13(26,5)
5	4(21)	–	1(5,3)	1(5,3)	1(5,3)	–	–	7(36,9)
6	–	–	2(25)	–	–	–	2(25)	4(50)
7	–	–	–	–	–	–	1(100)	1(100)
HASBLED								
0	2(2,7)	1(1,4)	–	–	–	–	1(1,4)	4(5,5)
1	4(3,3)	1(0,9)	1(0,9)	3(2,5)	–	1(0,9)	3(2,5)	13(11)
2	4(4,5)	3(3,4)	–	5(5,8)	–	1(1,2)	5(5,8)	18(20,7)
3	2(6,3)	–	3(9,3)	6(18,8)	–	–	1(3,1)	12(37,5)
4	–	–	–	1(14,2)	2(28,6)	–	–	3(42,8)
5	–	–	–	1(50)	1(50)	–	–	2(100)

### Выводы

Результаты анализа риска ТЭО у больных с ФП по шкале CHADS2VAS свидетельствуют, что более 3/4 больных имеют жесткие показания к приему пероральных антикоагулянтов (риск > 2 баллов), а еще у 19,8% больных целесообразно применение новых АК (риск 1 балл). При этом почти половина больных имеет риск более 3 баллов.

Частота отдельных факторов риска тромбозмболических и геморрагических осложнений у больных с ФП различна и, в порядке убывания, составляет: АГ –

76,1%, СН – 40%, инсульт/ТИА – 15,7%, СД – 14,5%.

Подтверждена четкая зависимость между частотой тромбозмболических осложнений (ишемический инсульт и ТИА) и шкалой риска. Так, при CHADS2VASc 2 балла частота данных осложнений встречалась у 2,2%, CHADS2VASc 3 балла – у 5,5%, CHADS2VASc 4 балла – у 10,3%, CHADS2VASc 5 баллов – у 21%.

Установлена связь между частотой геморрагических осложнений в течение 2-летнего наблюдения и количеством баллов по шкале HASBLED

(1 балл – 4,3%, 2 балла – 7%, 3 балла – 28,1%, 4 балла – 42,8%, 5 баллов – 100%).

Риск развития всех осложнений, в том числе и смерти, у больных с ФП возрастает пропорционально количеству баллов как по шкале ТЭО риска (CHADS2,) так и HASBLED. Так, согласно шкале CHADS2VASc при сумме баллов 1 осложнения встречались у 3,2%, 2 балла – у 7,7%, 3 – у 25%, 4 – у 26,5%, 5 – у 36,9%, 6 – у 50%, 7 баллов – у 100%.

Список литературы находится в редакции

Впервые опубликовано в журнале «Медицина неотложных состояний», 7 (54) 2013

# Приверженность больных ревматоидным артритом лечению базисными противовоспалительными препаратами



Ахунова Р.Р., Яхин К.К., Якупова С.П., Салихов И.Г.  
ГБОУВПО Казанский государственный медицинский университет  
Минздравсоцразвития России, г. Казань

**Ревматоидный артрит (РА) – аутоиммунное ревматическое заболевание неизвестной этиологии, характеризующееся хроническим воспалением синовиальной оболочки суставов, прогрессирующей деструкцией хрящевой и костной ткани и системным воспалительным поражением внутренних органов [1].**

Основными препаратами в лечении РА являются базисные противовоспалительные (индуцирующие ремиссию) препараты (БПВП). Тяжелое прогрессирующее течение, ранняя инвалидизация больных предусматривают как можно более раннее назначение БПВП в максимально эффективных и переносимых дозах. Они оказывают непосредственное влияние на патогенетические механизмы заболевания, в связи с чем их терапевтический эффект развивается не ранее чем через 2-3 мес. от начала лечения и достигает максимума через 6-8 мес. непрерывной терапии [1, 2].

Всемирной организацией здравоохранения неадекватная приверженность лечению признается «международной проблемой поразительной величины», при этом отмечается, что «приверженность долгосрочной терапии при хронических болезнях колеблется в пределах 50%» [3].

Данные литературы, касающиеся анализа приверженности лечению пациентов с РА, разноречивы. Так, в одних работах показана связь тяжести и активности РА с приверженностью лечению [4], в других – установить ее не удалось [5]. В исследовании G. Westhoff et al. (2007) [6] возраст, пол, коморбидность и активность болезни не оказывали влияния на приверженность лечению базисными препаратами при РА. В другой работе авторы пришли к заключению, что на приверженность влияют возраст, уровень образования, психологический статус, тяжесть болезни и прием кортикостероидов [4].

В российской медицинской литературе приверженность больных РА назначаемому лечению практически не получила должного внимания [3, 7]. В связи с этим актуальным является проведение анализа приверженности больных

РА назначенному лечению БПВП с попыткой оценить связь приверженности с клиническими и социальными аспектами заболевания у пациентов с РА.

**Цель исследования** – изучение клиничко-социальных особенностей пациентов с РА во взаимосвязи с приверженностью лечению БПВП.

## Материалы и методы

Критериями включения пациентов в исследование являлись достоверный диагноз РА, установленный по критериям Американской коллегии ревматологов (1987) [1], возраст старше 18 лет, информированное согласие пациента. Критерии исключения: отсутствие лечения базисными препаратами или их прием на протяжении <6 мес. до включения в исследование.

Исследование одобрено Локальным этическим комитетом



(ЛЭК) КГМУ (протокол №9 заседания ЛЭК КГМУ от 11.10.2010 г.). В исследование включены 154 больных РА, наблюдавшихся в отделении ревматологии ГАУЗ «Республиканская клиническая больница МЗ РТ» и МУЗ «Городская клиническая больница №7» (Казань).

Всем пациентам проведено клиническое, лабораторное и рентгенологическое обследование. Активность РА расценивалась по индексу DAS28 как низкая ( $DAS28 < 3,2$ ), умеренная ( $3,2 < DAS28 < 5,1$ ) или высокая ( $DAS28 > 5,1$ ). Функциональная способность больных была определена по классификации О. Steinbrocker (функциональный класс – ФК) и Станфордской шкале оценки здоровья Health Assessment Questionnaire (HAQ). В зависимости от степени функциональные нарушения, по данным опросника HAQ, расценивались как минимальные (0,5-1 балл), умеренные (1-2) и выраженные (2-3 балла), популяционная норма составляла 0-0,5 балла. Интенсивность болевого синдрома определяли по 100-миллиметровой визуальной аналоговой шкале (ВАШ), где 0 – это отсутствие боли, 100 – максимальная ее интенсивность.

Среди обследованных больных было 130(84,4%) женщин и 24(15,6%) мужчины в возрасте 50 [43; 58] лет с длительностью суставного синдрома 8 [3; 13,8] лет. Минимальная и средняя степени активности РА диагностированы у 30(19,5 %) больных, высокая – у 124(80,5%). I-II рентгенологические стадии РА установлены у 46(29,9%) пациентов, III-IV – у 108(70,1%). У 112(72,7%) больных отмечено медленно-прогрессирующее течение РА. Серопозитивный РА диагностирован у 109(70,8%) пациентов. Внесуставные проявления РА выявлены у 111(72,1%) больных. Нарушения функционального статуса по индексу HAQ отсутствовали у 17(11,0%) пациентов с РА, минимальные нарушения имели место у 19(12,3%), умеренные – у

Таблица. Клиническая характеристика больных РА, приверженных не приверженных лечению (n = 154)

Показатель	Число больных (%)	
	приверженные лечению (n = 101)	не приверженные лечению (n = 53)
Пол:		
мужской	16 (15,8)	8 (15,1)
женский	85 (84,2)	45 (84,9)
Возраст, лет:		
< 25	7 (7,0)	2 (3,8)
< 50	39 (38,6)	24 (45,3)
> 50	55 (54,5)	27 (51,0)
Иммунологическая характеристика пациентов:		
серопозитивные	72 (71,3)	37 (69,8)
серонегативные	29 (28,7)	16 (30,2)
Активность заболевания по индексу DAS28:		
низкая ( $DAS28 \leq 3,2$ )	1 (1,0)	1 (1,8)
умеренная ( $3,2 < DAS28 \leq 5,1$ )	18 (17,8)	10 (18,7)
высокая ( $DAS28 > 5,1$ )	82 (81,2)	42 (79,2)
Системные проявления	70 (69,3)	41 (77,4)
Течение РА:		
медленнопрогрессирующий	78 (77,2)	34 (64,2)
быстропрогрессирующий	23 (22,8)	19 (35,8)
ФК РА:		
I-II	29 (28,7)	9 (17,0)
III-IV	72 (71,3)	44 (83,0)

70 (45,5%) и выраженные – у 48 (31,2%) больных.

Пациенты, принимавшие рекомендованные препараты в течение всего периода от назначения базисной терапии до момента включения в исследование не менее 80% времени, были расценены как приверженные терапии [3, 8, 9].

Статистическая обработка полученных результатов осуществлялась с использованием пакетов программ Excel, Statistica 6.0, SPSS. Для сравнения долей применяли точный критерий Фишера или критерий  $\chi^2$  Пирсона, для сравнения количественных параметров – t-критерий Стьюдента и U-критерий Манна-Уитни.

### Результаты и обсуждение

Большинство (n=101; 65,6%) больных РА принимали БПВП

>80% времени с момента их назначения, т.е. были привержены терапии. Наши сведения не противоречат данным литературы о низкой (около 50%) приверженности назначаемой терапии пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями, сахарным диабетом и др. [3, 8, 9]. Клиническая характеристика больных РА, приверженных и не приверженных лечению, представлена в таблице.

Среди не приверженных лечению больных было больше пациентов с более длительным течением суставного синдрома (11,7 [5,5; 16,5] года), чем среди больных, приверженных лечению (6,0 [2,0; 12,0] года),  $p < 0,05$ , что согласуется с данными литературы [3, 4].

Не приверженные лечению пациенты испытывали большую интенсивность боли по ВАШ (70 [55; 80] мм) по сравнению с таковой у

приверженных больных (60 [50; 75] мм),  $p=0,028$ . Функциональный статус по опроснику HAQ был хуже у не приверженных лечению пациентов ( $1,84 \pm 0,2$ ), чем у приверженных ( $1,39 \pm 0,2$ ),  $p<0,05$ . III-IV рентгенологическая стадия РА была диагностирована у 43 (81,1%) не приверженных и у 65 (64,4%) – приверженных лечению больных ( $p=0,031$ ).

Полученные результаты не противоречат данным литературы о том, что успешная терапия РА БПВП позволяет замедлить прогрессирование деструктивных изменений в суставах и сохранить функциональную активность больных [1, 2]. Нами не обнаружено взаимосвязи активности заболевания, серопозитивности РА, варианта течения РА, наличия системных проявлений, ФК РА, длительности утренней скованности с приверженностью лечению БПВП. Вместе с тем, не во всех наблюдениях подтверждается связь тяжести РА с приверженностью лечению [3, 6].

В ходе исследования не выявлено взаимосвязи между полом, возрастом, уровнем образования,

социальным статусом, семейным и материальным положением больных РА с приверженностью лечению БПВП. Тем не менее следует обратить особое внимание на пациентов, которые чаще не привержены лечению: женщины ( $n=45$ ; 84,9%), больные старше 50 лет ( $n=27$ ; 51,0%), городские жители ( $n=42$ ; 79,2%), не работающие ( $n=31$ ; 58,5%), имеющие 2-ю группу инвалидности ( $n=23$ ; 43,4%), со средним материальным положением ( $n=69$ ; 68,3%). По данным одних исследований, более приверженными лечению были больные старшего возраста и женщины [4], по данным других – не зарегистрировано статистически значимых различий по половой принадлежности, возрасту, а также уровню образования пациентов, приверженных лечению [5].

Основными причинами прекращения приема БПВП среди не приверженных лечению больных были обеспокоенность возможным развитием побочных эффектов, наличие побочных эффектов терапии (тошнота, рвота), мнение пациентов о неэффективности проводимого лечения.

## Заключение

Исследование продемонстрировало низкую приверженность больных РА лечению БПВП: только 101 (65,6%) больной принимал его  $>80\%$  времени. Не приверженные лечению пациенты с РА имели более выраженную интенсивность боли по ВАШ, худший функциональный статус (HAQ), более выраженные рентгенологические изменения ( $p<0,05$ ). Среди не приверженных лечению преобладали пациенты с более длительным анамнезом заболевания ( $p<0,05$ ). Все это свидетельствует о том, что связь клинических параметров РА и приверженности лечению носит закономерный характер. Приверженные и не приверженные терапии БПВП больные не различались по социальным характеристикам.

Таким образом, понимание взаимосвязи клинических и социальных характеристик РА и приверженности терапии имеет большое значение для выработки адекватной тактики лечения у пациентов с РА.

## Список литературы

1. Александрова Е.Н., Панасюк Е.Ю., Авдеева А.С. и др. Динамика лабораторных биомаркеров у больных ревматоидным артритом на фоне терапии тоцилизумабом. Научно-практическая ревматология 2011; (3):14-9.
2. Салихов И.Г., Лапшина С.А., Кириллова Э.Р. Лечение ревматоидного артрита. Практическая медицина 2008; (7):3-7.
3. Рябицева Л.Ф., Солодовников А.Г., Лесняк О.М. Изучение приверженности лечению больных хроническими заболеваниями на модели ревматоидного артрита, ее детерминанты и влияние на исходы заболевания. Уральский медицинский журнал 2009; (2):32-8.
4. Wolfe F. The epidemiology of drug treatment failure in rheumatoid arthritis. Baillieres Clin Rheumatol 1995; 9(4):619-32.
5. Tuncay R., Eksioglu E., Cakir B., et al. Factors affecting drug treatment compliance in patients with rheumatoid arthritis. Rheumatol Int 2007; 27(8):743-6.
6. Westhoff G., Zink A.Z. Basic treatment of early rheumatoid arthritis. Abstaining from rheumatological care and preferring alternative medicine increase the risk of undertreatment (in German). Z Rheumatol 2007; 66(2):121-4, 126-8.
7. Кремлёва О.В., Колотова Г.Б. Несогласие с режимом лечения у больных ревматоидным артритом: степень выраженности, частота, типы и корреляционные связи. Терапевтический архив 2003; 75(5):20-4.
8. Шварц Ю.Г., Наумова Е.А., Строкова Е.В. Эффективность терапии депрессии легкой и средней степеней тяжести антидепрессантом пирлиндол и ее влияние на приверженность пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями к длительному лечению. Фундаментальные исследования 2011; (7):168-73.
9. Nagrebetsky A., Griffin S., Kinmonth A.L., et al. Predictors of suboptimal glycaemic control in type 2 diabetes patients: The role of medication adherence and body mass index in the relationship between glycaemia and age. Diabetes Res Clin Pract 2012; Jan 17.

Впервые опубликовано в журнале «Клиницист», 1/2012, с.42-45



# Частота сердечных сокращений при ИБС и ХСН – это банальный фактор риска или показатель прогноза?



Фомин И.В. \*

Нижегородская государственная медицинская академия, г. Нижний Новгород

**Клинические и эпидемиологические исследования с участием пациентов высокого сердечно-сосудистого риска выявили, что курение, отсутствие физических нагрузок и несбалансированное питание, наличие артериальной гипертензии или дислипидемии, нарушение толерантности к глюкозе являются основными триггерами формирования и прогрессирования ишемической болезни сердца (ИБС) [1], одной из основных причин хронической сердечной недостаточности (ХСН) [2–4].**

Хотя тахикардия не вошла в систему оценки рисков, многие эпидемиологические исследования установили тесную связь между наличием независимо в покое или при физической нагрузке тахикардии и повышением риска общей и сердечно-сосудистой смертности в общей популяции [5, 6]. Эта закономерность становится более тесной, если в течение нескольких лет увеличивается тахикардия в покое [7]. Если данная зависимость у женщин после проведенных поправок на основные факторы риска развития сердечно-сосудистой смертности теряла высокую степень достоверности, то у мужчин, наоборот, становилась более значимой [8]. Особенно важным фактором ухудшения прогноза жизни становится тахикардия в покое среди молодых, так как данное нарушение гемодинамики достоверно увеличивает риск внезапной коронарной смерти [9].

С утяжелением больных сердечно-сосудистого риска, которые отно-

сятся к высокому и очень высокому риску, тахикардия увеличивает свою значимость в ухудшении течения острого инфаркта миокарда (ОИМ), провоцирует большее число приступов стенокардии, повышает риски прогрессирования стабильной стенокардии, утяжеления ХСН у больных ИБС, увеличивает потребность в реваскуляризации [10–14]. Медикаментозная брадикардия значительно снижает риск разрыва атеросклеротической бляшки [11], риск смертельного исхода у больных высоких функциональных классов стенокардии, ХСН, перенесших ОИМ. В исследованиях CIBIS – II и MERIT – HF было показано, что среди пациентов с ХСН ишемической этиологии, имевших брадикардию, был установлен более низкий риск летального исхода от ССЗ [12, 13].

Эффективным контролем частоты сердечных сокращений (ЧСС) считается достижение пульса до 50–60 ударов в минуту у пациентов по-

сле перенесенного инфаркта миокарда (ИМ) и до 50–70 ударов в минуту для больных стабильной стенокардией [15–17]. В исследовании SHIFT впервые установлен максимальный порог ЧСС для больных ХСН, который не должен превышать 70 ударов в покое [18].

В странах Единого Экономического Пространства проводится недостаточно больших исследований по изучению клинко-эпидемиологической ситуации эффективности контроля гемодинамических показателей среди пациентов с ИБС или ХСН в реальной клинической практике. Довольно сложно ответить насколько часто встречается тахикардия среди больных ИБС и ХСН, существуют ли стратегические подходы к достижению целевых показателей ЧСС, контролю ритма у данной категории пациентов в реальной клинической практике.

**Целью** данной работы было определение частоты эффективного контроля частоты сердечных сокращений на фоне применения хронотропных лекарственных средств среди больных ХСН и ИБС в Российской Федерации и Республике Казахстан.

*Фомин Игорь Владимирович – д.м.н., профессор. Лауреат премии Правительства РФ. Заведующий кафедрой внутренних болезней Нижегородской государственной медицинской академии.*

## Материалы и методы

Работа осуществлена в рамках российского эпидемиологического исследования репрезентативной выборки Европейской части РФ «ЭПОХА» и мультицентрового эпидемиологического исследования по обращаемости методом сплошного включения пациентов по критерию наличия ИБС и приступов стенокардии «КОМПАС» в Республике Казахстан.

В Российской Федерации была создана репрезентативная выборка в 2002 году, повторно обследовалась в 2007 году. В репрезентативную выборку было включено восемь субъектов РФ: Кировская, Нижегородская, Оренбургская, Рязанская, Саратовская области, Ставропольский и Пермский края, республика Татарстан, Чувашская республика. В исследовании участвовало 359 врачей, которые в 87 районах РФ обследовали 8 534 семей и включили в репрезентативную выборку 19 503 респондента. Дизайн рандомизации представлен в журнале «Сердечная недостаточность» [19].

Параллельно в Республике Казахстан проведено исследование «КОМПАС» [20], в котором с участием 53 врачей терапевтов и кардиологов реальной клинической практики с ноября 2011 по январь 2012 года был включен в выборку 451 пациент с ИБС, проживающих в различных регионах Казахстана: в городах Алматы, Астана, Актобе, Караганда, Усть-Каменогорск, Шымкент. Выборка была создана по обращаемости респондентов методом сплошного включения по критерию наличия ИБС и приступов стенокардии.

В исследовании «ЭПОХА» тахикардия определялась среди здоровых респондентов как ЧСС выше 80-ти уд. в минуту, а для больных ХСН и ИБС – выше 70-ти уд. в минуту. Для пациентов, перенесших ИМ, тахикардией считалась ЧСС выше 60 уд. в минуту. Все пациенты ИБС и ХСН были разделены на две подгруппы: не получающие хрононегативных лекарственных средств и получающие хотя бы один хрононегативный препарат (бета-блокатор (ББ), антагонисты кальция 1-го и 3-го типов (АК), гликозиды).

Статистическая обработка полученных результатов осуществлялась при помощи Т-критерия Стьюдента при анализе параметрических показателей и критерия хи-квадрат при анализе непараметрических показателей.

## Результаты

В репрезентативной выборке РФ больных ИБС оказалось 12,1%. Клинически стабильная стенокардия встречалась в популяции в 10,2% случаев (у 84,3% больных ИБС). Распространенность перенесенного ОИМ оказалась очень низкой (2,0% в популяции или 16,6% среди больных ИБС), что говорит об очень плохом прогнозе данной категории пациентов. Половой состав выборки больных ИБС составил 1:1,7 (мужчины сформировали 37,5% выборки, а женщины – 62,5% выборки) при среднем возрасте пациентов – 67,2±11,6 лет. Почти у всех больных ИБС диагностирована артериальная гипертензия (93,6%). Несколько моложе были больные ИМ (65,9 года±10,2 года): мужчины в возрасте 63,5±9,3 года, а женщины – 69,6±10,7 лет (p=0,03). Соотношение по полу у больных ОИМ 1,6:1 (мужчин, перенесших ОИМ, больше на 60% по сравнению с таковыми женщинами).

Распространенность больных ХСН I-IV ФК в Европейской части РФ составила 7,0%. При этом, среди

больных ХСН более половины пациентов имели этиологическую причину ИБС (59,0% больных). Среди пациентов с ХСН очень часто диагностировалась стабильная стенокардия (51,3% случаев) и очень редко среди этих пациентов наблюдались пациенты с перенесенным ОИМ (всего 13,3% пациентов). Артериальная гипертензия диагностирована в 88,0% случаев.

Среди больных ИБС, включенных в исследование «КОМПАС», женщин оказалось 46,8%, а мужчин – 54,2%. Средний возраст больных составил 61±10,3 лет. 90,5% пациентов с ИБС имели артериальную гипертензию, практически у половины пациентов (51,2%) в анамнезе – перенесенный инфаркт миокарда. Признаки хронической сердечной недостаточности наблюдались у половины больных (52,1%).

В репрезентативной выборке «ЭПОХА» у респондентов без клинических проявлений ИБС брадикардия была диагностирована в 5,6% случаев. Почти все респонденты без ИБС (87,3%) имели нормальную ЧСС от 61-го до 80-ти уд. в мин. При выделении выборки респондентов без ИБС на исследуемых с ЧСС более 70 уд. в мин. (61,2%) – этот показатель оказался достоверно ниже, чем у любых больных ИБС (p<0,001) (рис. 1). У больных ИБС распространенность тахикардии (более 70-ти ударов в минуту) составила 81,4% случаев, что

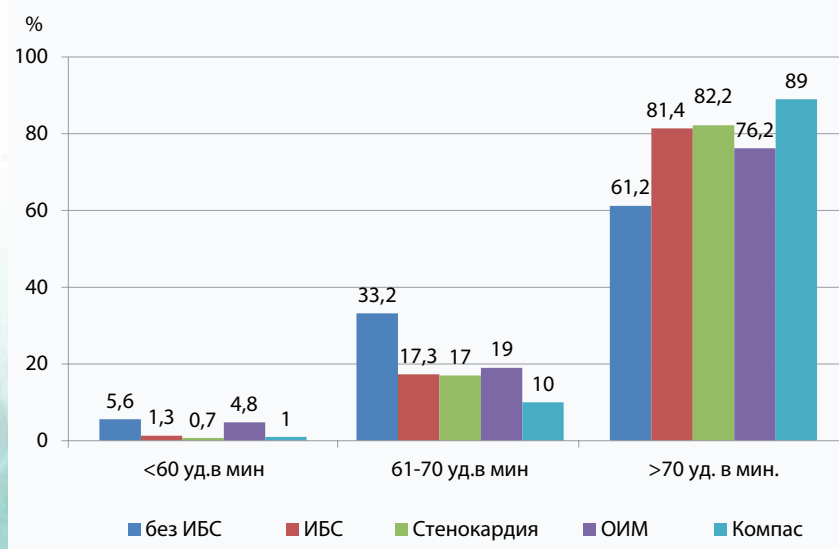


Рисунок 1. Частота присутствия тахикардии среди больных ИБС в РФ и Республике Казахстан



оказалось достоверно ниже, а у больных со стабильной стенокардией (тахикардия с ЧСС более 70 уд. в мин. составила 82,2%) ( $p=0,02$ ). После перенесенного ОИМ число пациентов с ЧСС выше 70 уд. в мин. было достоверно меньше (76,0%) по сравнению с выборкой больных ИБС, имеющих клинические приступы стенокардии ( $p<0,01$ ). Отсутствие достижения целевой ЧСС ниже 60 уд. в мин. у пациентов после перенесенного ОИМ оказалось у 92,8% пациентов.

Различия между средней ЧСС группы больных ИБС ( $78,4 \pm 9,0$  ударов в минуту) и средней ЧСС группы респондентов без ИБС ( $73,3 \pm 7,4$  ударов в минуту) оказались статистически высоко значимыми ( $p<0,0001$ ). Средняя ЧСС в группе больных ИБС и в группе больных ИМ ( $77,4 \pm 10,4$  ударов в минуту) достоверно не различались ( $p=0,36$ ).

В целях контроля ЧСС как важнейшего фактора риска смертельного исхода и прогрессирования ХСН у больных ИБС были проанализирована эффективность контроля ЧСС на фоне препаратов, урежающих ЧСС. Первое место по частоте приема заняли ББ – 44,1% пациентов с ИБС

принимали ББ (в 73,6% случаев – ежедневный длительный прием лекарственных средств, в 26,4% – курсами), АК использованы в терапии у 14,9% пациентов (хрононегативные средства присутствовали у каждого четвертого пациента – 24%). Гликозиды принимали 7,1% пациентов.

Среди всех ББ применялись пролонгированные лекарственные средства у 20,4% пациентов. При однократном осмотре больных стенокардией ритм реже 70-ти уд. в мин. отмечался лишь у трети респондентов (29,6%), принимающих ББ. Анализ выборки пациентов, принимающих пролонгированный ББ и достигших целевой ЧСС ниже 70 уд. в мин., показал, что только 13,7% пациентов с ИБС контролируют в необходимом диапазоне ЧСС. Среди больных с ИМ в анамнезе, получавших терапию ББ, брадикардия ниже 60-ти уд. в минуту не достигалась ни в одном случае, а доля респондентов с ЧСС от 61-ти до 70-ти уд. в мин. также была близка к трети пациентов (27,3%). Таким образом, ни один пациент после перенесенного ОИМ не имел контролируемой и целевой ЧСС и только 13,7% пациентов с ИБС до-

стигли оптимальных значений ЧСС. Сопоставив частотные распределения больных ИБС, не принимающих ББ, и указанные выше показатели достижения оптимальных значений ЧСС на фоне лекарственной терапии, мы вынуждены констатировать, что назначение ББ на популяционном уровне не сможет оказать влияния на прогноз больных ИБС.

В исследовании «КОМПАС» была выявлена идентичная закономерность: пациенты, имеющие тахикардию (более 70 уд. в мин.), составили выборку из 89% больных, при этом выраженная тахикардия (более 80 уд. в мин.) оказалась у 64% пациентов с ИБС. В реальной клинической практике бета-блокаторы используются среди больных ИБС в Республике Казахстан у 76% пациентов, но достижение целевой ЧСС ниже 70 уд. в мин. произошло только у 11% пациентов. При анализе выборки больных после перенесенного ОИМ, которые составили более половины пациентов с ИБС, ЧСС ниже 60 уд. в мин. оказалась только в 1,0% случаев (рис. 2).

Мы провели анализ ЧСС в группах больных ИБС на фоне при-

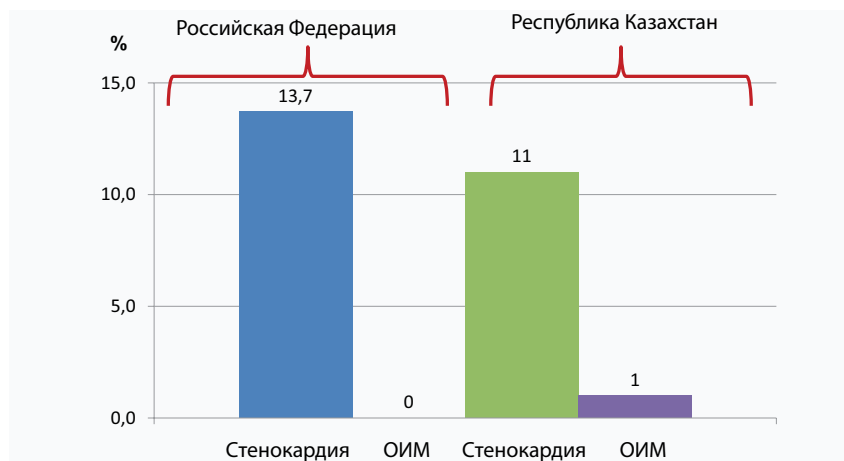
**Таблица 1.** Эффективность контроля АД и ЧСС у больных ИБС независимо от принимаемой хрононегативной терапии

Пол	% АГ	Среднее САД	Среднее ДАД	% тахикардии	ЧСС без хрононегат. средств	ЧСС на фоне хрононегат. средств	Р хр+/хр-
Мужчины	95,8	144,4 $\pm$ 18,8	87,5 $\pm$ 9,7	80,4	77,8 $\pm$ 8,2	77,1 $\pm$ 10,3	0,64
Женщины	83,8	152,2 $\pm$ 23,0	89,6 $\pm$ 10,6	83,3	78,7 $\pm$ 9,5	76,4 $\pm$ 9,8	0,09
Р м/ж	0,001	0,002	0,05	0,66	0,27	0,93	

**Таблица 2.** Рекомендуемые и используемые дозы бета-блокаторов и Кораксана в Российской Федерации и Республике Казахстан

Исследуемый препарат	Начальная доза	Поддерживающая доза	РФ (мг в сутки)	Казахстан (мг в сутки)
Бисопролол	1,25 мг - 1 раз	20 мг - 1 раз	3,4 мг	5,4 мг
Карведилол	3,125 мг - 2 раза	25 мг - 2 раза	15,6 мг	6,25 мг
Метопролол с-т	12,5 мг - 1 раз	200 мг - 1 раз	56,3 мг	Н.д.*
Атенолол	12,5 мг - 1 раз	100 мг - 1 раз	53,2 мг	50 мг
Пропранолол	10 мг - 3 раза	40 мг - 3 раза	44,5 мг	Н.д.
Соталол	40 мг - 2 раза	160 мг - 2 раз	98,6 мг	Н.д.
Кораксан	5 мг - 2 раза	7,5 мг - 2 раза	Н.д.	Н.д.

\*Н.д. – нет данных в исследуемых выборках



**Рисунок 2.** Эффективность контроля частоты сердечных сокращений на фоне применения хрононегативных лекарственных средств у больных ИБС в РФ и Республике Казахстан

ема хрононегативных лекарственных средств и без них (табл. 1). Число пациентов с тахикардией оказалось несколько больше среди женщин, но независимо от гендерных различий число больных с тахикардией больше 80%. Независимо от присутствия или отсутствия лекарственной терапии в группах больных ИБС независимо от пола нет контроля артериального давления и ЧСС. Обращает на себя внимание, что применение хрононегативных лекарственных средств никак не изменило ЧСС по сравнению с группой пациентов, не принимающих препаратов контролирующих ритм. У мужчин ЧСС различалась в группах на 0,8 удара в мин.:  $77,8 \pm 8,2$  без лекарств и  $77,1 \pm 10,3$  на фоне терапии ( $p=0,32$ ). У женщин различия несколько больше – 2,3 уд. в мин.:  $78,7 \pm 9,5$  без терапии и на фоне хрононегативных препаратов –  $76,4 \pm 9,8$  ( $p=0,09$ ), что не позволяет достичь достоверного снижения ЧСС, вероятно, ни при каких выборках.

Отсутствие динамики эффективного контроля за ЧСС у больных очень высокого риска зависит от двух основных причин. Первая заключается в том, что врачи чаще всего начинают назначать хрононегативные лекарственные средства при обнаружении ЧСС выше 80 уд. в мин., что расценивают как наиболее плохой прогноз пациентов. При отсутствии ЧСС выше 80 уд. в мин. сохраняется стратегия выжидания. Вторая причина, несомненно, заключается в тактике очень малых доз ББ, которые используются в реальной клинической практике (табл. 2).

Таким образом, в реальной клинической практике нет стратегических подходов к назначению хрононегативных лекарственных средств и достижению целевой ЧСС, а также отсутствуют тактические подходы эффективного контроля ЧСС, что является провоцирующим фактором более тяжелого течения ИБС.

### Обсуждение

В реальной клинической практике наиболее легко с одной стороны, а с другой – наиболее дешево контролировать гемодинамические показатели у пациентов сердечно-сосудистого континуума. Как повышение АД, так и выраженная тахикардия приводит к достоверному ухудшению прогноза жизни больных данной категории [14, 17]. Применение современных хрононегативных средств позволяет эффективно в течение суток контролировать в пределах целевого ритм при той или иной патологии.

Среди врачей урежение ритма ассоциировано с назначением ББ. И можно было бы закончить обсуждение данной проблемы, но полученные результаты наших исследований показывают, что врачи не всем назначают данную группу лекарственных средств. Только 44% в популяции больных ИБС и 76% при активном наблюдении больных ИБС или ХСН принимали ББ. Можно предположить, что существующие противопоказания к ББ имеют большую выборку пациентов, но результаты международных и собственных исследований показывают, что общая

сумма больных с прямыми противопоказаниями составляют не более 6% – 7% (бронхиальная астма 3,0% [21], гипотония 1,5% [4], выраженная брадикардия в общей сумме составила от 0,7% до 4,8% при ОИМ).

Международные исследования регистров подтверждают, что в последнее время ББ стали назначаться более редко в реальной клинической практике: использование бета-блокаторов в когортах больных ХСН независимо от этиологии, ФВ и возраста составило не более 80%: в Италии – 73% [22], в Великобритании – 59% [23], в Германии – 78% [24], в США – 79% [25].

Вторая причина низкой эффективности ББ – применение малых доз препарата и недостижение целевой ЧСС, что ассоциируется со значительно более слабым влиянием на профилактику сердечно-сосудистых осложнений. В последних крупнейших исследованиях с включением пациентов с ХСН или ИБС достижение целевой ЧСС не превышало 29% – 34% независимо от терапевтической или комбинированной (терапия и кардиохирургия) тактики лечения [26–29].

Модели прогнозирования смертельного исхода (HFSS, SHFM) подтверждают, что неэффективный контроль 1 удара сердечных сокращений повышает достоверно риск смертельного исхода у больного ХСН или ИБС (95% доверительный интервал 1.01–1.04). Даже использование в когортах бета-блокаторов  $\geq 70\%$  не приводит к достоверному снижению риска смертельных исходов (0,98, 95% ДИ 0.97–1.01) в популяции [30]. В исследовании REACH бета-блокаторы принимали 70% пациентов перенесших ОИМ, а больные высокого риска использовали данную группу в 20% случаев. Недостаточные дозы ББ, неэффективность контроля ЧСС и, вероятно, снижение эффективности ББ на фоне применения статинов и блокаторов РААС привели к недостоверному улучшению прогноза жизни больных после перенесенного ОИМ и даже к достоверному ухудшению прогноза жизни у больных высокого риска [31]. В целях снижения популяционных или относительных рисков смертельного исхода необходим жесткий контроль ЧСС, что требует использования высоких доз любых хрононегативных лекар-



ственных средств. Это подтверждается в исследовании INVEST, в котором сравнивались бета-блокаторы и верапамил в плане снижения любой смерти у больных ИБС. Применение обеих стратегий не приводило к статистически значимым различиям [32], а ассоциировалось только со снижением ЧСС до целевых значений.

Группа плацебо, получающая ББ и не достигшая целевой ЧСС, в исследовании BEAUTIFUL имела достоверно более высокие риски смертельного исхода от сердечно-сосудистых причин (34%;  $p=0,0041$ ), более часто формировался ОИМ (46%;  $p=0,0066$ ), на 38% чаще больные направлялись на реваскуляризацию ( $p=0,037$ ), была очень высокая потребность в госпитализациях по поводу ХСН (53%;  $p<0,0001$ ). Данные исследования BEAUTIFUL подтвердили результаты эпидемиологических исследований [30]: увеличение в покое ЧСС на 5 уд. в мин. приводит к повышению риска сердечно-сосудистой смертности и реваскуляризации на 8% ( $p=0,0005$ ,  $p=0,34$ , соответственно).

Таким образом, необходим жесткий контроль ЧСС как в покое, так и при физических нагрузках. Сегодня наиболее обнадеживающим в этом плане является подход в виде применения комбинации ивабрадина плюс бета-блокаторы или одного ивабрадина [10, 26]. Относясь к новому классу селективных ингибиторов If-каналов, Ивабрадин стабилизирует спонтанную деполяризацию синусового узла во время диастолы, за счет чего физиологически удлиняется диастола и нормализуется ЧСС. Приоритетом ивабрадина над ББ является: урежение ЧСС до оптимальных уровня (50 – 60 уд. в мин.); не формируется медикаментозной выраженной брадикардии при длительном приеме даже при использовании больших и очень больших доз (исследованы 20 – 40 мг в сутки ивабрадина); максимальное воздействие на тахикардию при физических нагрузках, что значительно повышает толерантность к нагрузкам; не влияет на проведение в миокарде и не снижает сократительную способность, что позволяет принимать препарат даже при гипотонии и прогрессировании ХСН.

Крупные рандомизированные двойные слепые исследования

(BEAUTIFUL и SHIFT) позволили показать высокую эффективность ивабрадина при ИБС и ХСН. В исследовании BEAUTIFUL у больных ИБС и ХСН при ЧСС более 70 уд. в мин. применение ивабрадина достоверно снизило число госпитализаций по поводу фатальных и нефатальных ОИМ на 36% ( $p=0,001$ ) и потребность в реваскуляризации на 30% ( $p=0,016$ ). В подисследовании BEAUTIFUL Angina у больных ИБС и систолической дисфункцией левого желудочка, имеющих классические признаки ишемии миокарда, при применении ивабрадина получено снижение риска формирования ОИМ на 73% и на 31% первичной конечной точки (сердечно-сосудистой смертности, госпитализаций по поводу ОИМ и прогрессирования ХСН). Влияние на ЧСС оказалось определяющим в плане снижения рисков сердечно-сосудистых осложнений у пациентов, имеющих ишемию миокарда.

В исследовании SHIFT у пациентов с ХСН II-IV класса по NYHA и  $ФВ \leq 35\%$  ( $n=6505$ ) с ЧСС более 70 уд. в мин., получавших ивабрадин, был достоверно меньше риск смертельного исхода от сердечно-сосудистых причин или госпитализации по поводу прогрессирования ХСН на 18% ( $p<0,0001$ ) по сравнению с плацебо. При этом, применение ивабрадина позволило снизить риск смерти от ХСН на 26% ( $p=0,014$ ) и параллельно предупредить на 26% потребность в госпитализации по поводу ХСН ( $p<0,0001$ ). Полученные результаты не зависели от пола, возраста, приема ББ, при любой этиологии ХСН и ее функционального класса, наличия сахарного диабета или артериальной гипертензии [26].

Совместный анализ исследований (BEAUTIFUL и SHIFT,  $n=11\ 897$ ) показал, что как при  $ФВ \leq 35\%$ , так и при  $ФВ \leq 40\%$  независимо от функционального класса ХСН отмечается достоверное снижение сердечно-сосудистой смертности и госпитализаций по поводу ХСН от 12% до 13% ( $p<0,001$  –  $p=0,002$ ). В общей группе пациентов с ИБС и/или ХСН и СДЛЖ риск смерти от ССЗ или госпитализации в связи с ХСН или ОИМ был снижен на 15% ( $p<0,001$ ) [33].

Мы исследовали эффективность ББ и кораксана у больных ИБС и са-

харным диабетом. В течение шести месяцев 40 пациентов получало ББ и они титровались до оптимальной дозы или эффективного контроля ЧСС, а в группе ( $n=40$ ) сравнения к ББ подключался Кораксан в дозе 15 мг/сутки. Проводилось холтеровское мониторирование в обеих группах на начало исследования и через 6 месяцев постоянной терапии. На фоне комбинированной терапии (ивабрадин и ББ) достоверно снизилось число болевых и безболевых приступов ишемии миокарда, что ассоциировалось со значительным снижением ЧСС, особенно, при физических нагрузках [34]. Бета-блокаторы не смогли создать эффективного контроля ЧСС в течение суток за счет синдрома отмены в ночные и ранние утренние часы и, особенно, отсутствовал достаточный контроль ЧСС при физических нагрузках [35].

Таким образом, реальная клиническая практика и крупные эпидемиологические исследования показывают, что на фоне применения блокаторов РААС и статинов ББ неэффективно влияют на прогноз больных ИБС и после перенесенного ОИМ за счет низких назначаемых доз и отсутствия тактических подходов к титрации ББ. Современный препарат (Кораксан 5 мг; 10 мг; 15 мг в сутки) имеет приоритет над ББ за счет высокого уровня безопасности, легкого тактического подхода к титрации и отсутствия побочных эффектов, связанных с дозой препарата. Особый приоритет Кораксана заключается в усилении его эффективности при физических нагрузках, что позволяет поставить его на первую линию в плане контроля ЧСС у больных при прогрессировании ХСН, наличии приступов стенокардии, склонности к тахикардии и физической реабилитации. Доказанный эффект Кораксана у пациентов ИБС и ХСН в крупномасштабных исследованиях и влияние его на прогноз и течение сердечно-сосудистых заболеваний позволил включить препарат в ведущие клинические рекомендации США и Европы, что требует более активно назначать Кораксан в целях значительного улучшения прогноза больных ИБС и ХСН.

*Список литературы находится в редакции*

# Кораксан® 15 МГ

в сутки

7,5

утром и

7,5

вечером



## 2 ПОКАЗАНИЯ ИБС и ХСН

Пациентам с ХСН и  
сохранным синусовым  
ритмом, ЧСС > 75 уд/мин

Пациентам с недостаточным  
контролем стенокардии  
на фоне приема  
бета-блокатора



Международное непатентованное название: Ивабрадин  
Лекарственная форма: Таблетки, покрытые оболочкой 5 мг и 7,5 мг

Показания к применению

• лечение хронической стабильной стенокардии у пациентов, страдающих хронической болезнью сердца, с нормальным синусовым ритмом

• при непереносимости или противопоказаниях к бета-блокаторам

• в комбинации с бета-блокаторами у пациентов, при недостаточном контроле состояния оптимальной дозой бета-блокаторов

• лечение хронической сердечной недостаточности II-IV степени по классификации NYHA/NYHE-Йоркская кардиологическая ассоциация; систолической дисфункцией, у пациентов с синусовым ритмом, с клиническими симптомами хронической сердечной недостаточности и ЧСС > 75 уд/мин, в сочетании со стандартной терапией, включая бета-блокаторы, а также при непереносимости или противопоказаниях бета-блокаторов

Способ применения и дозы

Лечение хронической стабильной стенокардии

Начальная рекомендуемая доза составляет 5 мг 2 раза в день. После 3-4 недель лечения доза может быть увеличена до 7,5 мг 2 раза в день, в зависимости от терапевтической реакции

Таблетки следует принимать перорально 2 раза в день: утром и вечером во время еды

Если во время лечения ЧСС не превышает 50 уд/мин в состоянии покоя или у пациента наблюдаются симптомы, связанные с брадикардией (головокружение, усталость, гипотензия), доза должна быть титрована в сторону уменьшения, вплоть до 2,5 мг 2 раза в день

Побочные действия

Очень часто

— световые ощущения (фосфены), как правило, возникающие в первые 2 месяца лечения, после чего могут возникать вновь. Фосфены превращаются в период лечения (в большинстве случаев (77,5%)) или по его окончании

Часто

— брадикардия, особенно в первые 2-3 месяца лечения; атриовентрикулярная блокада I степени; желудочковые экстрасистолы; нарушение чистоты зрения; неконтролируемое артериальное давление; головная боль; головокружение, возможно связанное с брадикардией

Противопоказания: повышенная чувствительность к активному веществу или к одному из вспомогательных веществ; ЧСС в состоянии покоя до начала лечения ниже 60 уд/мин; кардиогенный шок; острый инфаркт миокарда; тяжелая гипотензия (<90/50 мм рт.ст.); тяжелая печеночная недостаточность; беременность и период лактации; детский и подростковый возраст до 18 лет

Лекарственные взаимодействия

— усиливают действие ивабрадина: хинидин, диклофенак, бегридил, соталол, нбутинид, амлодипин, пимозид, эргазидон, сертиндол, мефлокс, галофантил, пентамидин, салиприд

— не взаимодействует: противоаритмические препараты, ингибиторы АПФ, диуретики

Условия отпуска По рецепту

Производитель

Les Laboratoires Servier Industrie (Les Laboratoires Servier Industrie), Франция

Представительство Les Laboratoires Servier в РК

050020, г. Алматы, пр-т Достык 310с/Бизнес-центр, 3-этаж

Тел.: (727) 386 76 62/63/64/70/71. Факс: (727) 386 76 67

Разрешение № 4195 от 30.07.2013

РК-ЛС-5№ 009979, РК-ЛС-5№ 009978, 10.04.2012

ПЕРЕД НАЗНАЧЕНИЕМ И ПРИМЕНЕНИЕМ ОЗНАКОМИТЬСЯ С ИНСТРУКЦИЕЙ ПО МЕДИЦИНСКОМУ ПРИМЕНЕНИЮ!



# Артериальная гипертензия в старости



Ена Л.М., Ахаладзе Н.Г.,  
ГУ «Институт геронтологии НАМН Украины», г. Киев

Характерной чертой демографической ситуации в мире, в том числе в Украине, является старение населения. И неотвратимым его последствием выступает рост сердечно-сосудистой патологии и ее значимости в формировании смертности и инвалидизации. Пандемические масштабы артериальной гипертензии (АГ), ее первостепенное значение как фактора риска сердечно-сосудистой патологии и связанной с ним смертности определяет непреходящий интерес к проблеме. Центральное место в формировании этих трендов занимает феномен возрастного повышения артериального давления (АД) и распространенности АГ на поздних этапах онтогенеза. Рост заболеваемости этой наиболее распространенной патологией с возрастом носит универсальный характер – распространяется на все расы, этнические и половые группы. Возрастной прирост распространенности АГ драматичен по своим темпам: в возрастной группе старше 60 лет АГ регистрируется в 2 раза чаще, чем в 40–59 лет. После 65 лет, т.е. пенсионного возраста, в большинстве развитых стран гипертензия наблюдается более чем у 2/3 населения [15]. Согласно данным официальной статистики, более половины гипертензивных лиц в Украине – люди пенсионного возраста [2]. Результаты Фремингемского исследования свидетельствуют о том, что у нормотензивных мужчин и женщин в 55-летнем возрасте риск развития гипертензии по достижении 80 лет составит соответственно 93 и 91%, т.е. у большинства (у 90%) она разовьется на протяжении 25 лет оставшейся прогнозируемой продолжительности жизни [36].

Рост АД рассматривается как облигатный признак старения, определяющий превалирование гипертензивных лиц в гериатрическом контингенте. Рост систолического АД осуществляется однонаправленно – согласно данным Фремингемского исследования оно повышается в диапазоне 30–84 лет и более. Диастолическое АД отличается нелинейная разнонаправленная динамика: повышение вплоть до 50 лет, снижение – с 60 лет. Результирующей таких противоположных тенденций динамики систолического и диастолического АД является значительное возрастзависимое увеличение пульсового АД [1, 20].

В основе возрастного повышения АД, неравнозначного в популя-

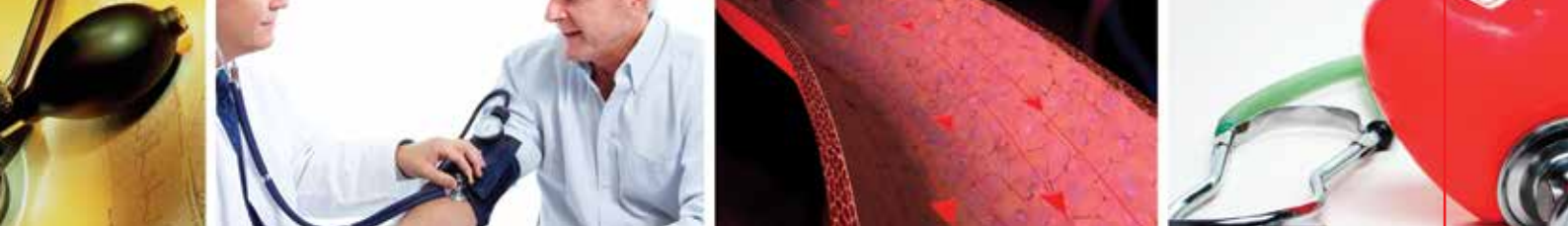
циях, лежит сложный многокомпонентный процесс, в значительной мере определяемый факторами внешней среды и образом жизни, такими как диетические предпочтения, в частности повышенное потребление соли, снижение физической активности, психологический стресс и др. [53, 65]. Имеется и другая сторона вопроса – снижение АД с возрастом среди определенных категорий населения. Оно, как правило, наблюдается у пациентов с болезнью Альцгеймера и другими формами деменции, онкологической и выраженной кардиальной патологией [29].

Имеются половые различия в возрастной динамике распространенности АГ: она меньше у женщин до 45 лет, сходна с мужчинами в

диапазоне 45–64 лет и значительно выше в возрасте старше 65 лет [1, 45]. Именно поэтому при анализе определенных групп пациентов с АГ особый интерес вызывают женщины старшего возраста. В процессе старения у них неуклонно повышается тяжесть АГ. Так, после 60 лет у большинства женщин регистрируется 2-я степень АГ или же они получают антигипертензивную терапию [39, 51]. Гипертензивные женщины характеризуются и большими трудностями в контроле АД [52].

## АГ как фактор риска в старости

Вклад повышенного АД в формирование суммарного риска кардио- и цереброваскулярных осложнений и преждевременной



смертности с возрастом увеличивается. Повышенное систолическое и пульсовое давление в старости выступает центральной детерминантой риска сердечно-сосудистых заболеваний (инфаркт миокарда, инсульт, сердечная и почечная недостаточность, сосудистая деменция и деменция альцгеймеровского типа) и смертности [20]. Более того, в условиях высокого систолического давления у старых больных прогностическое значение диастолического АД инвертируется – малые его величины отражают дополнительный риск. Так, в MRFIT продемонстрировано, что хотя уровень систолического и диастолического АД предсказывает смертность от ишемической болезни сердца (ИБС), риск нарастает пропорционально систолическому давлению и наиболее высок при изолированной систолической гипертензии (ИСГ) [46].

Это еще в большей мере относится к риску инсульта. Согласно результатам The Prospective Studies Collaboration, где была суммирована информация о более чем 1 млн взрослых индивидуумов, имеется тесная связь между АД и скорректированной по возрасту смертностью от сердечно-сосудистых заболеваний: риск смертности от инсульта нарастал начиная от систолического АД – 115 мм рт. ст. и диастолического – 75 мм рт. ст., и эта зависимость прослеживалась в возрастном диапазоне от 40 до 89 лет [58].

Вместе с тем и для инсульта, и для ИБС относительный риск уменьшался пропорционально возрасту [50].

Возрастная полиморбидность и низкий уровень здоровья старых пациентов определяют неоднозначные зависимости между уровнем АД и показателями заболеваемости и смертности. В ряде проспективных исследований (датское, хельсинское, лейденское) получена зависимость J-типа между смертностью в старческом возрасте и уровнем АД, особенно диастолического. Поскольку речь идет об

очень старых людях (старше 75–80 лет) с высоким уровнем коморбидности и низким уровнем здоровья, это частично объясняется низким уровнем АД у лиц с выраженной хронической патологией либо селективностью когорты гипертензивных лиц, формирующейся в результате феномена дифференциальной смертности [28].

Как и АГ, распространенность деменции увеличивается с возрастом. Гипертензия выступает важным фактором риска не только сосудистой, но и деменции альцгеймеровского и смешанного типа [60]. В исследовании COGNIPRES, включавшем гипертензивных пациентов старше 60 лет, было установлено значение неадекватного контроля повышенного АД как фактора более выраженного и быстрого снижения когнитивных функций [69]. Изучение влияния антигипертензивной терапии в рандомизированных исследованиях продемонстрировало неоднозначные результаты, по-видимому, в том числе связанные в различиях в возрастных группах, применяемых препаратах, наличии предшествующего инсульта либо транзиторной ишемической атаки. Активное лечение в исследованиях SystEur и PROGRESS ассоциировано со снижением частоты развития деменции на 50 и 19% соответственно [19, 57]. У пациентов старше 80 лет (HYVETCOG) лечение, основанное на индапамиде и его комбинации с периндоприлом, было сопряжено со снижением развития деменции на 14%, однако результаты оказались недостоверными по сравнению с плацебо [55]. В то же время исследование SCOPE не выявило существенных различий в отношении когнитивных функций у пациентов в возрасте 70–89 лет, принимавших кандесартан, по сравнению с группой плацебо [62].

Возраст и АГ являются центральными факторами риска фатального инфаркта миокарда. Согласно статистике АНА, 83% смертей в связи с заболеваниями коронарных артерий приходится

на лиц 65 лет и старше [21]. Частота развития инфаркта миокарда существенно выше у гипертензивных лиц старшего возраста по сравнению с нормотензивными [40].

С постарением населения и высокой частотой в старших возрастах АГ связан рост распространенности хронической сердечной недостаточности (ХСН) и фибрилляции предсердий. Неутешительные прогнозы в отношении их дальнейшего драматического роста общепризнаны [12, 32, 40]. Уже данные конца прошлого столетия свидетельствуют о первостепенном вкладе АГ в развитие ХСН: на нее приходится в структуре популяционного атрибутивного риска 59% у женщин и 39,5% у мужчин (для сравнения: для инфаркта миокарда эти цифры составляют соответственно 12 и 34%) [36]. Все возрастающее внимание к ХСН с сохраненной фракцией выброса определяется вновь-таки чрезвычайно высокой ее частотой в связи со старением популяций: распространенность диастолической дисфункции значительно выше, чем систолической.

И АГ, и собственно возраст оказывают негативное влияние на морфофункциональное состояние почек. Среди лиц с хроническим заболеванием почек, определяемым как снижение скорости клубочковой фильтрации 60 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup> и ниже, преобладают пожилые и старые люди – возраст 75% больных составляет 65 лет и старше [29]. В свою очередь, именно повышенное систолическое АД выступает независимым предиктором снижения функции почек у пациентов с ИСГ [73].

Масштабы проблемы АГ в старости были резюмированы в Экспертном консенсусе по гипертензии у пожилых [10]. Задекларировано, что повышенное АД является в старости наиболее существенным фактором риска: 69% больных с инфарктом миокарда, 77% с инсультом, 74% с сердечной недостаточностью – это лица с АГ. Наряду с нарушением ритма



сердца (фибриляция предсердий, внезапная кардиальная смерть) и хроническим заболеванием почек АГ – важный фактор развития и сахарного диабета у больных старших возрастов. Спектр последствий АГ распространяется на заболевания периферических артерий (включая аневризму брюшного и грудного отдела аорты, расслоение аорты, окклюзионные заболевания периферических артерий), офтальмологическую патологию (гипертензивная ретинопатия, окклюзия ретинальной артерии, возрастзависимая макулодистрофия и неоваскулярная макулодистрофия).

Изолированная систолическая гипертензия. АГ в старости характеризуется диспропорциональным повышением систолического и пульсового АД, крайним выражением которой является изолированная систолическая гипертензия – повышение исключительно систолического АД (140 мм рт.ст. и выше) на фоне нормальных значений диастолического (менее 90 мм рт.ст.). ИСГ – несомненная прерогатива гериатрического контингента: ее удельный вес в структуре АГ прогрессивно растет с возрастом и наблюдается примерно у 2/3 пациентов старше 60 лет и у 75 % – старше 75 лет [53].

Центральное место в формировании систолического профиля АД с возрастом в целом принадлежит снижению податливости и повышению ригидности магистральных сосудов эластического типа, прежде всего аорты. Если ранее причину усматривали в сниженной растяжимости на пике изгнания, так называемый «гемодинамический удар» [8], то достижением последних десятилетий является установление роли возвратной пульсовой волны. Если направленная в диастолу от периферии к сердцу она в норме обеспечивает поддержание диастолического АД, то в связи с ускорением скорости распространения пульсовой волны в условиях повышенной жесткости центральных артерий ведет к формированию ранней возвратной

волны еще в фазу систолы. При этом, наслаиваясь на первичную (направленную от сердца), ретроградная волна приводит к увеличению систолического АД и снижению диастолического [70].

Важную роль в формировании особенностей клинического течения заболевания в пожилом и старческом возрасте играют нарушения со стороны механизмов долгосрочной и краткосрочной регуляции АД – это барорефлекторный контроль, симпатическая регуляция, почечные механизмы, состояние системы «ренин – ангиотензин», оси «гипоталамус – гипофиз – кора надпочечников» и др. [38].

ИСГ ассоциируется с повышением кардиоваскулярной смертности в 1,8 раза у мужчин и 4,7 раза у женщин. В возрасте 60–69 лет повышение систолического АД на каждые 1 мм рт. ст. увеличивает смертность на 1,4%. Характерно, что и непосредственно артериальная жесткость является независимым прогностическим параметром у больных с ИСГ [13]. Следует отметить, что ИСГ не рассматривается как самостоятельная нозология. Более того, наличие ИСГ не исключает вторичный характер гипертензии – диспропорциональное повышение систолического АД, обусловленное повышением ригидности крупных артерий, может наблюдаться и при симптоматических гипертензиях. Степень тяжести ИСГ устанавливается согласно общепринятым критериям по уровню систолического АД.

Хотя АГ в старости отличается своеобразием патогенеза и клинического течения, основные положения диагностики и контроля повышенного АД распространяются на все возрастные группы, что относится прежде всего к дефиниции уровней АД [18].

Задачами диагностического поиска при выявлении повышенного АД являются:

- установление АГ как таковой и ее тяжести, при этом обращается внимание на нижеобсуждаемые специфические для старости феномены;

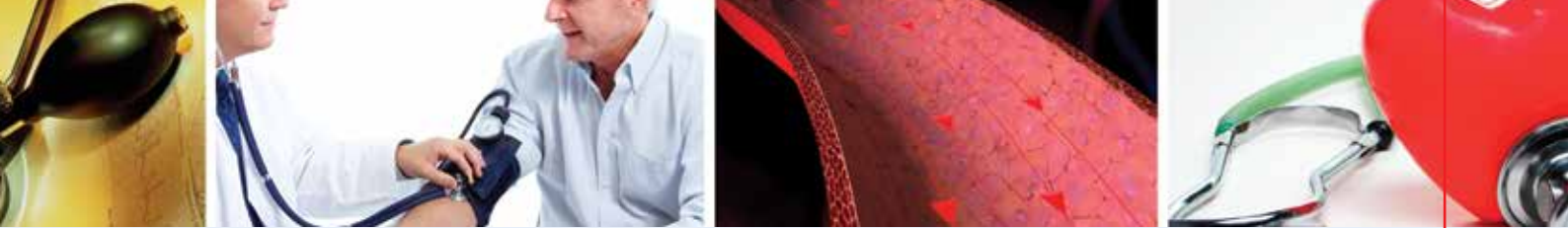
- диагностика первичной и вторичной АГ;
- оценка суммарного риска.

Особые состояния, ассоциированные с АГ в старости, требуют специального обсуждения.

Псевдогипертензия, иначе описываемая как феномен несжимаемого пульса, характеризуется завышением значений систолического и диастолического давления при измерении непрямими методами по сравнению с инвазивным внутриартериальным и наблюдается в условиях жесткой артерии преимущественно у людей старческого возраста. Разграничивают псевдогипертензию и эффект псевдогипертензии. В первом случае речь идет о завышении тяжести реальной АГ, во втором – о ложной диагностике АГ у нормотензивных лиц. Ошибка измерений при псевдогипертензии колеблется в широком диапазоне и может достигать 100 мм рт. ст. О псевдогипертензии можно думать при очень высоких значениях АД (особенно диастолической АГ, не типичной для старых людей), которые не коррелируют с ожидаемыми изменениями со стороны органов-мишеней и могут сопровождаться асимметрией АД (физиологическая асимметрия не превышает 15 мм рт. ст.).

Для диагностики псевдогипертензии была предложена проба Ослера – регистрация аускультативно над плечевой артерией АД под пальпаторным контролем пульса на лучевой артерии. Проводимая проба Ослера в рамках программы SHEP позволила оценить ее как положительную в 7,2% (243 из 3 387 пациентов), чаще среди лиц с АГ, перенесенным инсультом и принимающих антикоагулянты [35, 72].

Данные о частоте псевдогипертензии, основанные на сопоставлении результатов пробы Ослера и прямого внутриартериального измерения АД у старых пациентов, крайне различаются – от низких (порядка 1,5%) до высоких (27–33%), что определяется как субпопуляцией обследованных, так и реализованными методами непрямого измерения АД. Актуа-



лен вопрос о правомерности самой пробы Ослера для диагностики псевдогипертензии. Большинство исследователей считают ее недостаточно чувствительной и информативной и в настоящее время не могущей быть использованной как рутинная процедура в широкой клинической практике [72]. Также не существует единой точки зрения о значении допустимых различий в уровне АД, определяемых прямым и непрямым путем, – приводятся цифры как 10, так и 15 мм рт. ст. Предпринимались попытки аппроксимировать результаты по изучению скорости распространения пульсовой волны на наличие ложной гипертензии: определенная зависимость была получена в отношении ускорения пульсовой волны на участке «аорта – лучевая артерия» при отсутствии таковой на участке «аорта – бедренная артерия». В настоящее время единственным надежным методом установления псевдогипертензии и регистрации истинного уровня АД является прямое внутриартериальное его измерение [37].

Ортостатическая (постуральная) гипотензия – устанавливается при разнице в уровне АД, измеренном в положении стоя и сидя: систолического АД – 20 мм рт. ст. и более, диастолического – 10 мм рт. ст. и более. Частота выявления ортостатической гипотензии нарастает с возрастом, демонстрируя широкий диапазон колебаний в зависимости от исследуемых субпопуляций старых людей: фигурируют как низкие (5%), так и крайне высокие (до 60%) значения [11]. В качестве примера можно привести исследование G.H. Rutan с соавт. (1992), в котором ортостатическая гипотензия наблюдалась в 17% случаев в возрастной группе 65–74 лет и в 26% – у лиц старше 85 лет [61]. Факт выявления клинически значимой ортостатической гипотензии требует проведения специального диагностического поиска. Если острая ортостатическая гипотензия возникает вторично в связи с приемом медикаментов, потерей жидкости либо крови, адреналовой

недостаточностью, то в основе хронической формы наиболее часто лежат механизмы, связанные с нарушением автономной регуляции АД. Многократные измерения АД, желательно 24-часовое мониторирование (обязательно после приема пищи), исследование автономной нервной системы, лабораторные и инструментальные исследования в первую очередь ориентированы на исключение нейродегенеративных заболеваний, амилоидоза, диабета, анемии, витаминной недостаточности [17, 25].

Ортостатическая гипотензия у старых больных с АГ сопряжена с дополнительным риском в отношении прогноза заболевания, с ней ассоциируется не только повышенный риск заболеваемости и смертности в связи с синкопальными эпизодами и падениями, но и кардиоваскулярные поражения, латентно протекающие цереброваскулярные заболевания [59]. Эпизоды гипотензии на фоне АГ рассматриваются рядом исследователей как ключевое звено в нарушении кровообращения и метаболизма мозга и развития деменции [41].

Необходимо обратить внимание на значение лекарственной терапии – индуцируемая приемом препаратов ортостатическая гипотензия наблюдается с частотой 5–33% у гериатрических пациентов, причину синкопе у старых людей в 11% случаев усматривают в приеме препаратов [27]. Измерение АД на 1-й и 5-й минуте ортостаза для старых пациентов рекомендуется не только при первичном осмотре, но и при подборе и корректировке антигипертензивной терапии. В случае асимптомного течения лечение, как правило, не требуется. Клиническая же симптоматика предполагает ступенчатое лечение с использованием комплекса немедикаментозных и фармакологических методов, причем первостепенное значение отводится контролю над использованием препаратов с гипотензивным эффектом (это прежде всего альфа-адреноблокаторы, диуретики, антагонисты кальция, антиадренергические средства

центрального и периферического действия, вазодилаторы). Вместе с тем при адекватно проводимой, тщательно контролируемой терапии, в особенности блокаторами системы «ренин – ангиотензин», можно ожидать положительную динамику со стороны барорефлекторного контроля АД [33].

Ортостатическая гипертензия – состояние, обратное ортостатической гипотензии, характеризуется повышением АД при переходе из сидячего (лежачего) в вертикальное положение. Учитывая U-образную зависимость между ортостатическими изменениями АД и латентной цереброваскулярной патологией у пожилых гипертензивных лиц, ряд исследователей считает необходимым рассматривать ортостатическую гипертензию как самостоятельный риск-фактор [33]. В патогенезе этого состояния центральная роль отводится гиперреактивности б-адренергического звена симпатической нервной системы, усилением ее влияний на сосудистый тонус, поскольку она корректируется терапией с использованием ее адреноблокаторов [47].

«Постпрандиальная гипотензия» – термин для обозначения снижения АД после приема пищи. Последняя регистрируется через 2 часа после приема пищи, когда систолическое АД снижается на 15 мм рт. ст. и более. Постпрандиальная, аналогично ортостатической, гипотензия может иметь место как у нормотензивных, так и у гипертензивных лиц. Амбулаторное мониторирование в рамках проекта SystEur показало, что у 70% лиц старше 70 лет с ИСГ наблюдается постпрандиальное снижение АД (с пиком через 1–2 часа после еды), при этом значимое – у 24% (снижение систолического более 16 мм рт. ст. и диастолического – 12%) на фоне неизменной частоты сердечных сокращений [23]. Отмечена зависимость между развитием синкопальных состояний и постпрандиальной гипотензией. В частности установлено, что постпрандиальная гипотензия – обычное явление у лиц старше 80



лет с синкопальными эпизодами. Особенно часто она развивается в утренние часы после завтрака и характерна для лиц с высокой вариабельностью систолического АД в дневное время [59]. В качестве ее причин указывают на возможную роль вазоактивного гастроинтестинального пептида и/или вызываемой инсулином вазодилатации [22]. В полной мере положения о дополнительных рисках, связанных с ортостатической гипотензией, относятся и к постпрандиальной [22].

Поскольку выраженность постпрандиального снижения АД зависит от количества и качества пищи (прежде всего углеводов), скорости наполнения, растяжения и опорожнения желудка, а также скорости всасывания углеводов, стратегия лечения направлена на то, чтобы: 1) откорректировать пищевой режим с особым акцентом на количество и тип потребляемых углеводов; 2) замедлить опорожнение желудка и/или всасывание углеводов в тонком кишечнике (диетические мероприятия, например, использование гуамы, или медикаментозные – применение акарбозы); 3) обеспечить контроль растяжения желудка [22, 43].

### **Вариабельность и нарушение циркадного ритма АД**

В исследовании SystEur была установлена прямая зависимость между вариабельностью АД и возрастом, ее значение, особенно в ночной период, как предиктора инсульта: риск мозгового инсульта повышался на 80% на каждые 5 мм рт. ст. увеличения систолического АД в ночное время. В лонгитудинальном 8,5-летнем исследовании Ohasama study, включавшем 1500 старых людей, также установлено повышение кардиоваскулярной смертности у лиц с высокой вариабельностью в ночное время (верхний квантиль распределения >14,4 мм рт. ст.). При изучении вариабельности АД также оказалось, что скорость и выраженность

утреннего подъема АД прямо коррелируют с возрастом, при этом постуральное снижение АД ассоциируется с риском развития инсульта [20, 59].

В старости нарушаются циркадные ритмы АД, что в полной мере распространяется на его суточную графику. Частота регистрации нарушений суточной динамики АД по типу nondippers значимо повышается у лиц пожилого и старческого возраста [10]. Известно, что степень ночного снижения АД, в значительной мере определяемая изменениями симпатической активности, связана с такими факторами, как непосредственно возраст, наличие АГ, качество сна, семейный и социальный статус [48]. Именно повышение ночного АД в большей мере связано с поражением органов-мишеней, чем его дневные значения [30]. Противоположная динамика АД – его избыточное снижение в ночное время (overdippers или extremely dippers с  $\geq 20\%$  снижением АД) также часто встречается у старых больных, особенно с коморбидной патологией, и эта группа также характеризуется высоким риском развития латентной и манифестирующей симптоматики церебральной ишемии в связи с развитием гипоперфузии мозга во время сна [48].

**Офисная гипертензия.** Изолированная офисная, или гипертензия «белых халатов», – весьма распространенный феномен в гериатрической популяции (приводятся значения порядка 42%) [4, 9]. В исследовании SystEur у 24% больных с ИСГ при 24-часовом мониторингировании систолическое АД оказалось ниже 140 мм рт. ст., при том что критерием включения был уровень офисного систолического давления 160–219 мм рт. ст. [6]. Одной из причин офисной гипертензии может быть высокая вариабельность АД. В исследовании, включавшем когорту лиц старше 100 лет и 65–70 лет, оказалось, что у долгожителей вариабельность АД ассоциировалась с высокой ча-

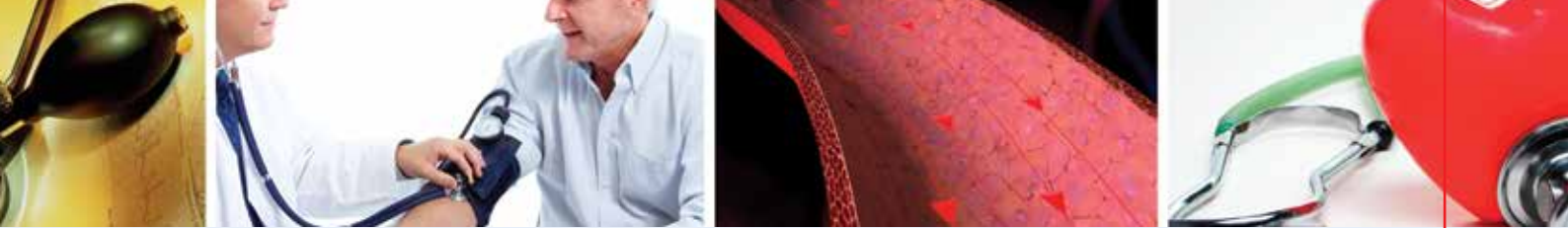
стотой эффекта «белых халатов»: у 100-летних пациентов при мониторингировании АД оказалось существенно ниже, и напротив, офисное существенно выше в сравнении с более молодой возрастной группой [31]. Относительно прогностической значимости этого вида гипертензии имеются различные мнения: в последнее время преобладают представления, что этот феномен, не относящийся к стабильной гипертензии, сопряжен с незначительным повышенным риском кардиоваскулярных событий [16].

Неоднозначны и подходы к лечению. В последних рекомендациях Европейского общества гипертензии и Европейского кардиологического общества всем пациентам рекомендуются модификация образа жизни и тщательное наблюдение, тогда как медикаментозное лечение – при поражении органов-мишеней или высоком уровне сердечно-сосудистого риска [13]. Эффект «белых халатов» у старых людей, наблюдаемый чаще у гипертензивных мужчин, – феномен, не только приводящий к гипердиагностике АГ как таковой, но и фактор, затрудняющий оценку истинной тяжести АД и, соответственно, определяющий неадекватно агрессивную антигипертензивную терапию.

**Маскированная гипертензия.** Маскированная (скрытая или домашняя) АГ – это состояние, противоположное гипертензии «белых халатов», – при нормальном офисном АД она может быть зарегистрирована при суточном или домашнем мониторингировании АД. Проблема маскированной гипертензии весьма значима в клинической практике по причине достаточно высокой частоты – 10–20% общей популяции, а также сердечно-сосудистого риска, превышающего таковой не только при гипертензии «белого халата», но и даже стойкой АГ [42].

*Список литературы находится в редакции*

*Впервые опубликовано в журнале «Артериальная гипертензия», 3 (29) 2013*



# Варианты коррекции биоэлементных нарушений у пациентов с гипертонической болезнью



**Журавлева Л.В., Бобронникова Л.Р.**  
Харьковский национальный медицинский университет, г. Харьков

Нарушение энергетического обмена клеток является одним из факторов патогенеза гипертонической болезни (ГБ) (Blake G.J., Ridker P.M., 2001; Fichtlscherer S. et al., 2004; Бабак О.Я., Кравченко Н.А., 2005; Гундаров И.А., и соавт., 2007). Одним из основных микроэлементов в организме человека является магний, активно участвующий в регуляции многих физиологических процессов в человеческом организме (Савустьяненко А., 2007; Бут Г., 2008). Микроэлемент непосредственно регулирует состояние клеточной мембраны и трансмембранный перенос ионов кальция и натрия, а также самостоятельно участвует во многих метаболических реакциях по образованию, накоплению, переносу и утилизации энергии, свободных радикалов и продуктов их окисления. Являясь естественным антагонистом кальция, магний участвует в процессах мембранного транспорта, способствует торможению сократительной активности гладких и поперечно-полосатых мышц за счет расслабления отдельных клеток (миоцитов) путем блокады кальцийзависимого взаимодействия сократительных белков. За пределами клеток ионы магния способны блокировать нейросинаптическую передачу, препятствуя освобождению ацетилхолина, а также влиять на продукцию клетками мозгового слоя надпочечников катехоламинов, моделируя тем самым их физиологическую реакцию на стрессовое воздействие (Бут Г., 2008). Именно поэтому магний, тормозя развитие процессов возбуждения в центральной нервной системе и снижая чувствительность организма к внешним раздражителям, выполняет функцию естественного антистрессового фактора (Зупанец И.А. и соавт., 2006).

Дефицит магния может обусловливать развитие разных форм патологии сердечно-сосудистой системы, в частности артериальной гипертензии (АГ). Недостаточность магния ведет к увеличению секреции альдостерона, задержке жидкости в организме и развитию отеков. При гипомagneмии возникает относительная гиперэстрогения, приводящая к гиперпродукции ангиотензина печенью, в свою очередь, повышающего уровень альдостерона в крови и артериальное давление (АД). Согласно результатам

ряда исследований, у больных, умерших от инфаркта миокарда, содержание магния в сердечной мышце было на 50% ниже нормы. Такие факторы, как повышение объема циркулирующей крови, потребление алкоголя, избыток природного антагониста магния – кальция, применение диуретиков (прежде всего петлевых, тиазидных и осмотических), физическое и/или психологическое перенапряжение могут нарушать процесс реабсорбции магния и способствовать развитию его дефицита в организме.

Согласно теории Г.Ф. Ланга, развитие ГБ связывают, прежде всего, с выраженным и длительным психоэмоциональным напряжением, а также влиянием разного рода стрессовых факторов. Повышение АД и увеличение амплитуды его колебаний некоторыми авторами рассматривается как причина гипертрофии и гиперплазии эластичной и мышечной ткани артериальных стенок и гипертрофии миокарда левого желудочка, что, очевидно, связано с нарушением процессов реабсорбции магния (Miller J.A.,



Scholey J.W., 2004; Гундаров И.А., и соавт., 2007). Эти изменения особенно значительны при гипоксических состояниях и энергетическом дефиците, поэтому борьба с гипоксией должна входить в комплексную патогенетическую терапию.

В данном аспекте составляет интерес применение магнийсодержащих препаратов (Зупанец И.А. и соавт., 2006). Примером такого взаимодействия является тандем магния и витамина В6 (пиридоксина) (Савустьяненко А., 2007). Пиридоксин в качестве кофермента участвует в обмене белков, углеводов и жирных кислот. Пиридоксин относится к важнейшим водорастворимым витаминам, поскольку также участвует в синтезе нейромедиаторов и многих ферментов, оказывает нейро-, кардио-, гепатотропное, а также гемопозитическое действие (Бут Г., 2008). Витамин В6 улучшает всасываемость магния в желудочно-кишечном тракте, служит проводником для него внутри клетки, повышает проницаемость клеточной мембраны и фиксирует ионы магния внутри клетки, препятствуя их выделению из организма (Зупанец И.А. и соавт., 2006). Учитывая разнообразие биологических эффектов магния и пиридоксина, применение указанной комбинации в качестве адъювантного компонента лекарственной терапии при ГБ является востребованным в клинической практике.

**Цель исследования** – изучить особенности изменений биоэлементного обеспечения метаболизма клеток у пациентов с ГБ и оценить эффективность терапии с учетом выявленных нарушений.

#### Объект и методы исследования

В исследовании задействованы 80 пациентов с ГБ II степени и 2-й стадии. Средний возраст больных составил  $47,4 \pm 4,6$  года. Контрольная группа ( $n=20$ ) была максимально сопоставима по возрасту и полу к обследуемым больным. Участников исследования распределили на две группы. 37 пациентов 1-й группы получали базисную терапию (терапевтический комплекс

(ТК)-1), которая включала: лизиноприл (5 мг/сут), амлодипин (5 мг/сут), диуретики, статины по показаниям в общих терапевтических дозах. 43 пациентам 2-й группы дополнительно назначали препарат Магне-В6 премиум («Sanofi-Aventis», Франция) по 2 таблетки 2 раза в сутки (ТК-2). Препарат содержит магния лактат в сочетании с пиридоксином. Курс лечения составил 8 нед.

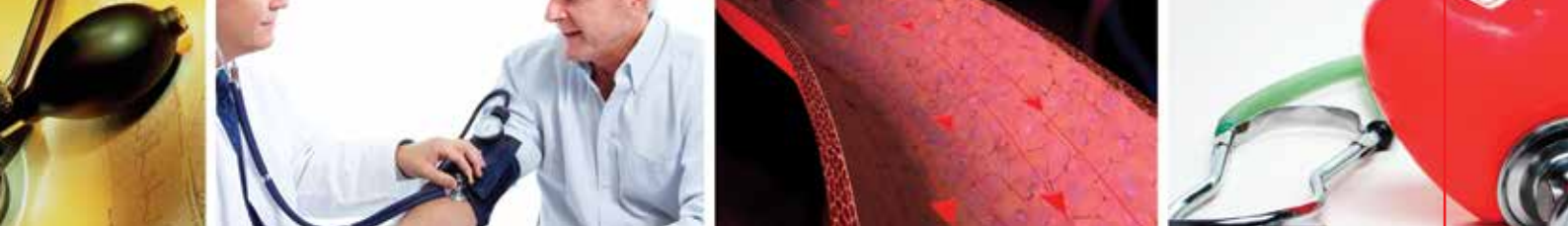
Стандартное клиническое обследование включало сбор жалоб, анамнеза жизни и болезни, объективное обследование, определение трофологического статуса по индексу массы тела (ИМТ). Диагноз ГБ устанавливали согласно классификации ВОЗ/Международного общества артериальной гипертензии (International Society of Hypertension), Европейской ассоциации кардиологов (European Society of Cardiology) и рекомендаций Украинской ассоциации кардиологов (World Health Organisation – International Society of Hypertension, 1993; European Society of Hypertension – European Society of Cardiology Guidelines Committee, 2003; Коваленко В.М. та співавт., 2011).

Всем больным проводили электрокардиографическое (ЭКГ) исследование и суточное мониторирование ЭКГ и АД. Содержание микроэлементов в сыворотке крови определяли колориметрическим методом на биохимическом анализаторе «Stat-Fax» (США) с использованием наборов «Ольвекс диагностикум» (Россия) (Камышников В.С., 2000). Состояние кальциевого обмена оценивали по содержанию общего и ионизированного кальция в сыворотке крови с использованием стандартных наборов «PLIVA-Lachema» (Чехия) (Пищулина С.В., 2003; Андрианова М.Ю., 2004; Бабич Л.Г., 2004). Состояние липидного обмена оценивали по содержанию общего холестерина (ХС), триглицеридов (ТГ), ХС липопротеидов низкой плотности (ХЛНП), ХС липопротеидов высокой плотности (ХЛВП) с использованием наборов реактивов фирмы «Human» (Германия) (Климов А.Н., Никульчева Н.Г., 2001). Статистические расчеты проводили с помощью программ Microsoft Excel, Statistica for Windows.

#### Результаты и их обсуждение

Установлено, что течение ГБ сопровождалось наличием астеновегетативных жалоб у подавляющего большинства больных (97,5%) и проявлений метаболического синдрома, что выражалось у 61,3% пациентов увеличением массы тела, в том числе у 50,0% – ожирением, преимущественно II степени. Ожидаемыми у больных с избыточной массой тела при ГБ были нарушения липидного спектра крови ( $r=0,57$ ;  $p<0,05$ ), которые характеризовались повышением в сыворотке крови уровня общего ХС в 1,4 раза ( $p<0,05$ ) и ТГ – в 2,1 раза ( $p<0,05$ ), повышением концентрации ХС ЛПНП – в 1,4 раза ( $p<0,05$ ) при снижении уровня ХС ЛПВП в 1,6 раза ( $p<0,05$ ). При этом повышение концентрации ХС ЛПНП напрямую зависело от продолжительности ГБ ( $r=0,64$ ;  $p<0,001$ ), что свидетельствовало о прогрессировании атеросклероза и полностью соответствует основным концептуальным положениям относительно влияния дислипидемии на прогрессирование течения ГБ (Бабак О.Я., Кравченко Н.А., 2005). Дислипидемия более чем у половины пациентов с ГБ была обусловлена изменениями транспорта ХС, на что указывает  $\beta$ -липопротеидемия и прямая корреляция между содержанием ХС и  $\beta$ -липопротеидов ( $r=0,78$ ;  $p<0,05$ ). Расстройства липидного обмена способствовали избыточной гемодинамической нагрузке на миокард. Следует отметить, что степень снижения ночного уровня систолического АД (САД) ассоциировалась с ИМТ ( $r=0,52$ ;  $p<0,05$ ), нарушением режима питания ( $r=0,64$ ;  $p<0,05$ ) и нервным перенапряжением ( $r=0,52$ ;  $p<0,05$ ), что является доказательством негативного влияния этих факторов риска на суточную динамику АД.

У пациентов с ГБ наблюдалось повышение САД – на 47,0% ( $171,6 \pm 5,5$  мм рт. ст.), диастолического АД (ДАД) – на 27,7% ( $109,6 \pm 4,2$  мм рт. ст.) в сравнении с контрольной группой. Динамика частоты сердечных сокращений (ЧСС) у большинства больных



определялась значительной лабильностью с тенденцией к тахикардии, особенно при физической нагрузке. Между тем, среднесуточная ЧСС, по данным холтеровского мониторинга ЭКГ, составила ( $67,0 \pm 2,2$  уд./мин), что следует рассматривать как неблагоприятный предиктор дальнейшего прогрессирования заболевания и риска развития кардиоваскулярных осложнений. Течение ГБ сопровождалось желудочковой экстрасистолой ( $p < 0,05$ ). Несколько реже имела место ночная брадикардия и синусовая аритмия, что свидетельствовало об ухудшении функционального состояния миокарда.

Микроэлементный состав сыворотки крови у пациентов с ГБ был измененным, что выражалось недостаточностью магния, калия, цинка, железа и избыточным содержанием натрия. При этом уровень магния снижался наиболее существенно – на 29,8% ( $p < 0,001$ ) (табл. 1).

С недостаточностью магния в сыворотке крови у больных с ГБ ассоциировалась частота психоэмоциональных расстройств: эмоциональная лабильность ( $r = -0,44$ ;  $p < 0,01$ ), нарушение сна ( $r = -0,38$ ;  $p < 0,05$ ), раздражительность ( $r = -0,42$ ;  $p < 0,01$ ), апатия или депрессия ( $r = -0,47$ ;  $p < 0,01$ ). Установлена обратная корреляционная взаимосвязь между показателями уровня магния и ХС ( $r = -0,67$ ;  $p < 0,01$ ) и ЛПНП ( $r = -0,54$ ;  $p < 0,01$ ).

Выявленный микроэлементоз у обследованных пациентов про-

являлся и недостаточностью цинка – на 17,6% ( $p < 0,01$ ). Именно его концентрация обратно коррелировала с частотой острых респираторно-вирусных заболеваний ( $r = -0,42$ ;  $p < 0,05$ ). В целом такие закономерности свидетельствуют о том, что недостаточность этого биометалла отображается, прежде всего, на окислительном гомеостазе, что, возможно, связано со снижением антиоксидантной защиты ферментативных систем, поскольку известно, что цинк является составляющей антирадикального фермента супероксиддисмутазы.

Уровень калия был измененным у пациентов с ГБ на 13,9% ( $p < 0,001$ ) в сравнении с группой контроля. Установленная обратная взаимосвязь между уровнем калия в сыворотке крови и САД ( $r = -0,76$ ;  $p < 0,001$ ) свидетельствует, что наличие биоэлементного дисбаланса способствует формированию АГ и поддерживает ее. На фоне снижения уровня калия установлено повышение натрия на 12,6% ( $p < 0,05$ ) в сравнении с группой контроля, что связано, в первую очередь, с наличием повышенного АД у этих больных и подтверждается прямой корреляционной взаимосвязью между уровнем натрия в сыворотке крови и САД ( $r = -0,57$ ;  $p < 0,001$ ). Уровень железа в сыворотке крови был сниженным на 14,3% ( $p < 0,05$ ). При исследовании показателей кальциевого обмена в сыворотке крови изменения концентрации как общей фракции,

так и ионизированной формы кальция, установлены у 53,8% пациентов и проявлялись гипокальциемией (см. табл. 1). У пациентов с ГБ отмечено снижение содержания общего кальция в сыворотке крови на 6,9% ( $p < 0,001$ ), а ионизированного – на 10,0% ( $p < 0,001$ ). Для поддержки сократимости миокарда необходим внеклеточный кальций, в первую очередь, его быстрозаменимая фракция, поскольку именно эта фракция локализуется на внешней мембране кардиомиоцитов и обеспечивает биоэнергетическую составляющую метаболического обеспечения клеток. Уменьшение удельного веса ионизированного кальция может способствовать прогрессированию расстройств микроэлементного обеспечения биоэнергетических процессов мембран кардиомиоцитов. Этот механизм может вторично влиять на нарушение ренального гомеостаза и в итоге формировать предпосылки прогрессирования АГ.

В процессе исследования установлено влияние различных схем терапии на динамические показатели клинических проявлений и микроэлементного баланса у пациентов с ГБ. Синдромологический анализ клинических проявлений микроэлементоза позволил определить, что пациенты обеих групп отметили положительные изменения в клинической картине заболевания: улучшение памяти у 83,7% пациентов 2-й группы и у 65,9% – 1-й, снижение

**Таблица 1.** Содержание микроэлементов в сыворотке крови обследуемых пациентов

Показатель, ммоль/л	Контрольная группа (n=20)	Пациенты с ГБ (n=80)
Магний	$1,14 \pm 0,04$	$0,79 \pm 0,03^{***}$
Калий	$4,40 \pm 0,01$	$3,80 \pm 0,01^{***}$
Натрий	$140,82 \pm 4,21$	$158,7 \pm 3,02^{***}$
Цинк	$25,84 \pm 1,03$	$21,09 \pm 1,25^*$
Медь	$17,04 \pm 2,93$	$15,17 \pm 3,12^{**}$
Железо	$17,89 \pm 1,03$	$15,31 \pm 0,004^*$
Кальций общий	$2,12 \pm 0,02$	$1,97 \pm 0,01^{***}$
Кальций ионизированный	$1,08 \pm 0,01$	$0,98 \pm 0,02^{***}$

\* $p < 0,05$ , \*\* $p < 0,01$ , \*\*\* $p < 0,001$  – достоверность различий между показателями пациентов и лиц контрольной группы.



# КЛУБ КАРДИОЛОГОВ: АРТЕРИАЛЬНАЯ ГИПЕРТЕНЗИЯ – НОВОЕ В ДИАГНОСТИКЕ И ЛЕЧЕНИИ

**Таблица 2.** Содержание микроэлементов в сыворотке крови у пациентов с ГБ в динамике лечения

Показатель, ммоль/л	Этапы лечения			
	ТК-1 (n=37)		ТК-2 (n=43)	
	до	после	до	после
Магний	0,808±0,074	0,926±0,081	0,796±0,009	1,120±0,008*
Калий	3,764±0,006	4,032±0,003*	3,792±0,005	4,028±0,004*
Натрий	157,51±2,802	150,95±1,324*	159,5±2,441	155,2±1,883*
Цинк	21,49±2,124	22,85±4,502	21,28±1,072	24,62±1,004*
Медь	15,75±2,328	15,88±1,644	15,95±1,010	15,99±2,073
Железо	15,36±3,094	15,09±2,12	15,32±3,218	16,00±1,34
Кальций общий	2,009±0,014	2,081±0,112	2,011±0,021	2,094±0,040
Кальций ионизированный	1,047±0,023	1,082±0,041	1,050±0,012	1,091±0,031

\* $p < 0,05$  – достоверность различий показателей до и после лечения.

утомляемости в 87,9 и 51,3% случаев соответственно, уменьшение эмоциональной лабильности, депрессии, ощущения страха в 85,3% случаев во 2-й группе пациентов в сравнении с 58,6% – в 1-й.

Во 2-й группе пациентов отмечена более выраженная динамика в отношении нормализации АД – на 11,2% САД (149,6±5,2 мм рт. ст.) и ДАД – на 27,7% (86,4±4,1 мм рт. ст.) в сравнении с показателями у пациентов 1-й группы (157,6±4,3 и 96,4±4,0 мм рт. ст. соответственно;  $p < 0,05$ ). Это можно объяснить тем, что включение магний-пиридоксина способствовало снижению экскреции магния с мочой и повышению его внутриклеточной концентрации, что, в свою очередь, обеспечило улучшение метаболизма этого микроэлемента в миокарде и, как следствие, снижение потребности миокарда в кислороде. Усовершенствованная терапия (ТК-2) в значительной мере влияла на содержание в сыворотке крови магния и цинка, тогда как традиционная была недостаточно эффективной в отношении коррекции содержания в сыворотке крови этих микроэлементов (табл. 2).

После проведенного лечения в обеих группах не выявлено существенных изменений содержания ионизированного и обще-

го кальция в сыворотке крови ( $p > 0,05$ ), установлена достоверная позитивная динамика содержания калия и натрия в сыворотке крови ( $p < 0,05$ ). Положительная динамика содержания натрия и калия в сыворотке крови может быть обусловлена общим неспецифическим влиянием препаратов группы антагонистов кальция. В частности, амлодипин, блокатор потенциально независимых медленных кальциевых каналов, способен уменьшать поступление кальция к клеткам и, тем самым, непосредственно влиять на внутриклеточные процессы, связанные с каскадом перемещения ионов кальция (Бабич Л.Г., 2004). Этим объясняется его влияние на уменьшение электрической нестабильности плазматических мембран и, как следствие, снижение их чувствительности к вазоконстриктивному влиянию, а также уменьшение пассивного входа ионов кальция в клетку через натрий-кальцевый обмен. Кроме того, антагонисты кальция, благодаря блокированию входа ионов кальция в  $\beta$ -клетки поджелудочной железы, угнетают чрезмерное выделение инсулина, который принимает непосредственное участие в патогенетических механизмах ГБ благодаря активации симпатoadrenalовой системы, изменени-

ям трансмембранного транспорта ионов натрия и калия, стимуляции гипертрофии сосудистой стенки и увеличению реабсорбции натрия в почках (Miller J.A., Scholey J.W., 2004). Именно поэтому усовершенствованная терапия за счет комбинации препаратов группы антагонистов кальция с ингибитором ангиотензинпревращающего фермента способна существенно влиять на активность ренин-ангиотензивной системы и потенцировать нейрогуморальные механизмы изменений рефрактерности ткани к инсулину, а также влиять на экскрецию натрия (Долженко М.Н., 2006).

## Выводы

Клиническая реализация метаболических нарушений у пациентов с ГБ происходит на уровне микроэlementного обеспечения с нарушением функционально-метаболического состояния миокарда. В лечении пациентов с ГБ для коррекции биоэлементного баланса дополнительно к базисной терапии рекомендуется применение комплексного препарата Магне-В<sub>6</sub> премимум по 2 таблетки 2 раза в сутки в течение 2 мес.

Список литературы  
находится в редакции

VII Международный конгресс – 2014

# ЧЕЛОВЕК И ЛЕКАРСТВО – КАЗАХСТАН



**16 мая** г. Актобе  
ЗКГМУ им. М.Оспанова

**29-30 октября** г. Алматы  
Дом приемов «Бакшасарай»

**31 октября** г. Шымкент  
Театр оперы и балета

Ведущие ученые Казахстана,  
России, Украины

## Направления Конгресса:

кардиология, пульмонология, антибиотикотерапия,  
гастроэнтерология, неврология, эндокринология,  
педиатрия, урология

**Мастер-классы, круглые столы, симпозиумы**

Генеральный спонсор



По вопросам участия обращаться:

тел. +7 (727) 327 7245,

моб. +7 (701) 724 0818

E-mail: masters.trade@mail.ru

[www.chil.kz](http://www.chil.kz)



# Когда и как применять дабигатран при фибрилляции предсердий



Моисеев С.В.

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

**Фибрилляция предсердий (ФП) примерно в 5 раз увеличивает риск инсульта, который у пациентов с ФП характеризуется более тяжелым течением, чаще рецидивирует и приводит к смерти. Для профилактики инсульта и системных тромбоэмболий большинство пациентов с ФП нуждаются в пожизненной тромбопрофилактике. По данным мета-анализа контролируемых рандомизированных исследований лечение антагонистами витамина К привело к достоверному снижению не только риска ишемического инсульта на 67%, но и общей смертности на 26% по сравнению с контролем [1]. По эффективности в профилактике инсульта у пациентов с ФП варфарин превосходил ацетилсалициловую кислоту (АСК) [2] и комбинированную терапию АСК и клопидогрелом [3].**

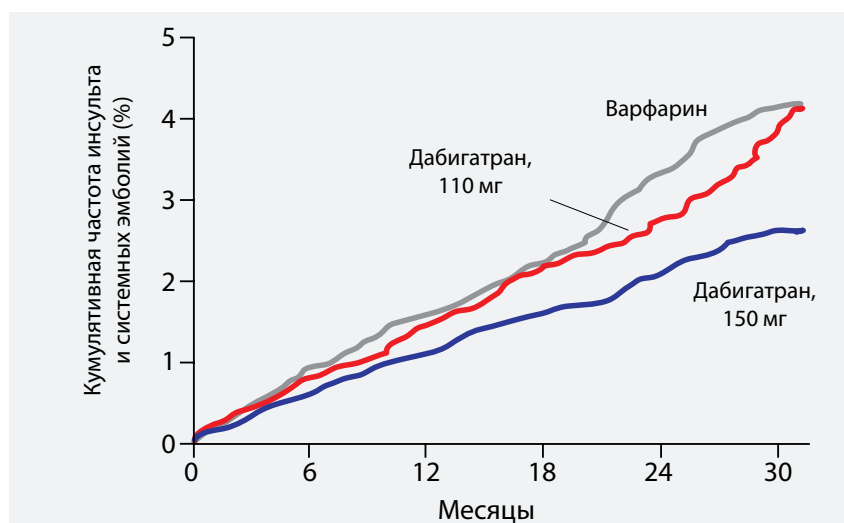
Недостатки варфарина (непредсказуемость эффекта, необходимость постоянного мониторингирования международного нормализованного отношения [МНО], высокий риск взаимодействия) послужили основанием для разработки новых пероральных антикоагулянтов, оказывающих прямое ингибирующее действие на факторы свертывания крови – тромбин (дабигатрана этексилат) или фактор Ха (ривароксабан, апиксабан). Дабигатрана этексилат (далее дабигатран; Прадакса) – это пролекарство, которое быстро превращается в активный препарат. В отличие от варфарина дабигатран дает быстрый эффект (в течение 2 ч.) и редко взаимодействует с другими лекарственными средствами. При его применении не требуется контроль МНО. Эффективность и безопасность этого препарата у пациентов с ФП были установлены в крупном контролируемом исследовании RE-LY [4].

## Результаты исследования RE-LY

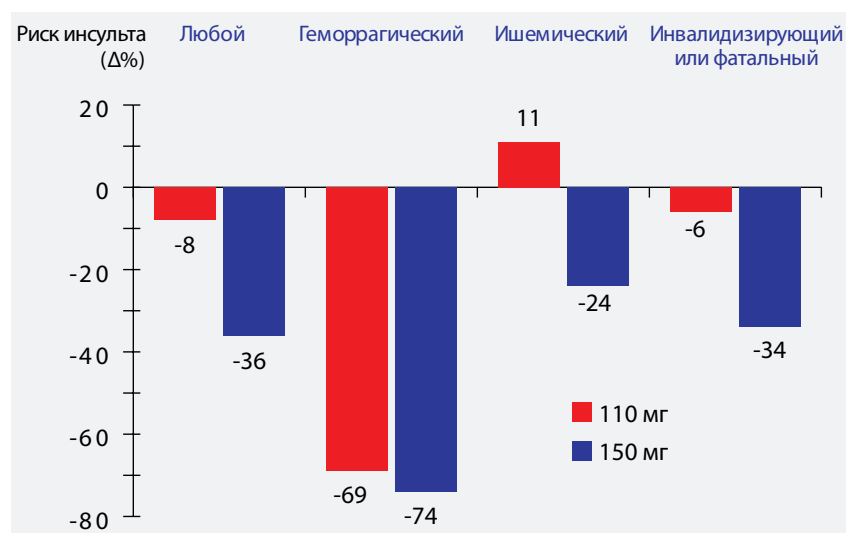
В открытое рандомизированное исследование RE-LY были включены 18 113 пациентов с неклапанной ФП, у которых имелся, по крайней мере, один дополнительный фактор риска инсульта (инсульт, транзиторная ишемическая атака или системная эмболия в анамнезе, фракция выброса левого желудочка  $\leq 40\%$  или застойная сердечная недостаточность II–IV функционального класса по NYHA в течение последних 6 мес., артериальная гипертензия, возраст  $\geq 75$  лет или возраст 65–74 года в сочетании с сахарным диабетом или коронарной болезнью сердца). Пациенты двух основных групп получали дабигатран в дозах 110 или 150 мг два раза в день, а пациенты контрольной группы – варфарин, дозу которого подбирали на основании МНО (целевой диапазон 2,0–3,0). Средний возраст пациентов составил 71 год. Среди них было 63,6% мужчин.

Половина пациентов до исследования получали длительную терапию антагонистами витамина К, при этом индекс CHADS<sub>2</sub> составил в среднем 2,1.

В течение 2 лет (медиана длительности наблюдения) частота инсульта (ишемического или геморрагического) и системных тромбоэмболий при лечении дабигатраном в дозе 150 мг два раза в день снизилась на 35% ( $p < 0,001$ ; относительный риск [ОР] 0,66; 95% доверительный интервал [ДИ] 0,52–0,81) (рис. 1). В дозе 110 мг два раза в день дабигатран не уступал варфарину по эффективности в профилактике инсульта и системных тромбоэмболий (ОР 0,90; 95% ДИ 0,74–1,10). Применение дабигатрана в дозе 150 мг два раза в день привело к значимому снижению частоты как геморрагического ( $p < 0,001$ ), так и ишемического ( $p = 0,03$ ) инсульта (рис. 2), в то время как при назначении препарата в меньшей дозе было отмечено статистически значимое сниже-



**Рисунок 1.** Частота инсульта и системных эмболий при лечении дабиغاتраном и варфарином в исследовании RE-LY [4]



**Рисунок 2.** Снижение риска (%) различных типов инсульта при лечении дабиغاتраном в двух дозах по сравнению с варфарином [4]

ние риска больших кровотечений ( $p < 0,001$ ). Кроме того, лечение дабиगतраном в дозе 150 мг два раза в день ассоциировалось со значимым снижением сердечно-сосудистой смертности и тенденцией к снижению общей смертности на 12% ( $p = 0,051$ ).

При лечении дабиगतраном в дозе 150 мг два раза в день частота больших кровотечений была сопоставимой с таковой в группе варфарина, а при применении препарата в дозе 110 мг два раза в день она снизилась на 20% по сравнению с контролем ( $p < 0,003$ ). Лечение дабиगतраном в обеих дозах сопровождалось снижением частоты угрожающих жизни вну-

тричерепных и любых кровотечений по сравнению с варфарином.

Таким образом, исследование RE-LY подтвердило эффективность дабиगतрана в обеих дозах в профилактике инсульта и системных тромбоэмболий. В дозе 150 мг два раза в день дабигатран превосходил варфарин по влиянию на риск инсульта и системных тромбоэмболий, а в дозе 110 мг два раза в день реже вызывал большие кровотечения. Результаты лечения были сопоставимыми в различных подгруппах пациентов, выделенных с учетом исходных показателей (рис. 3). В ноябре 2012 г. на сессии Американской ассоциации сердца были

представлены результаты дополнительного наблюдения в течение 2,3 лет более 5800 пациентов, которые после завершения исследования RE-LY продолжили лечение дабиगतраном в дозах 150 или 110 мг два раза в сутки (исследование RELY-ABLE). Полученные данные подтвердили сохранение благоприятного эффекта дабиगतрана. При длительном лечении частота инсульта и системных эмболий оставалась низкой и сопоставимой с таковой в первичном исследовании.

Roskell N. и соавт. [5] на основании мета-анализа и непрямого сравнения контролируемых исследований пероральных антикоагулянтов у пациентов с ФП сделали вывод, что лечение дабиगतраном в дозе 150 мг два раза в день приведет к снижению риска любого инсульта на 75% по сравнению с плацебо, на 63% по сравнению с аспирином и на 61% по сравнению с аспирином и клопидогрелом, а также к снижению общей смертности на 36% по сравнению с плацебо.

### Показания к терапии дабиगतраном

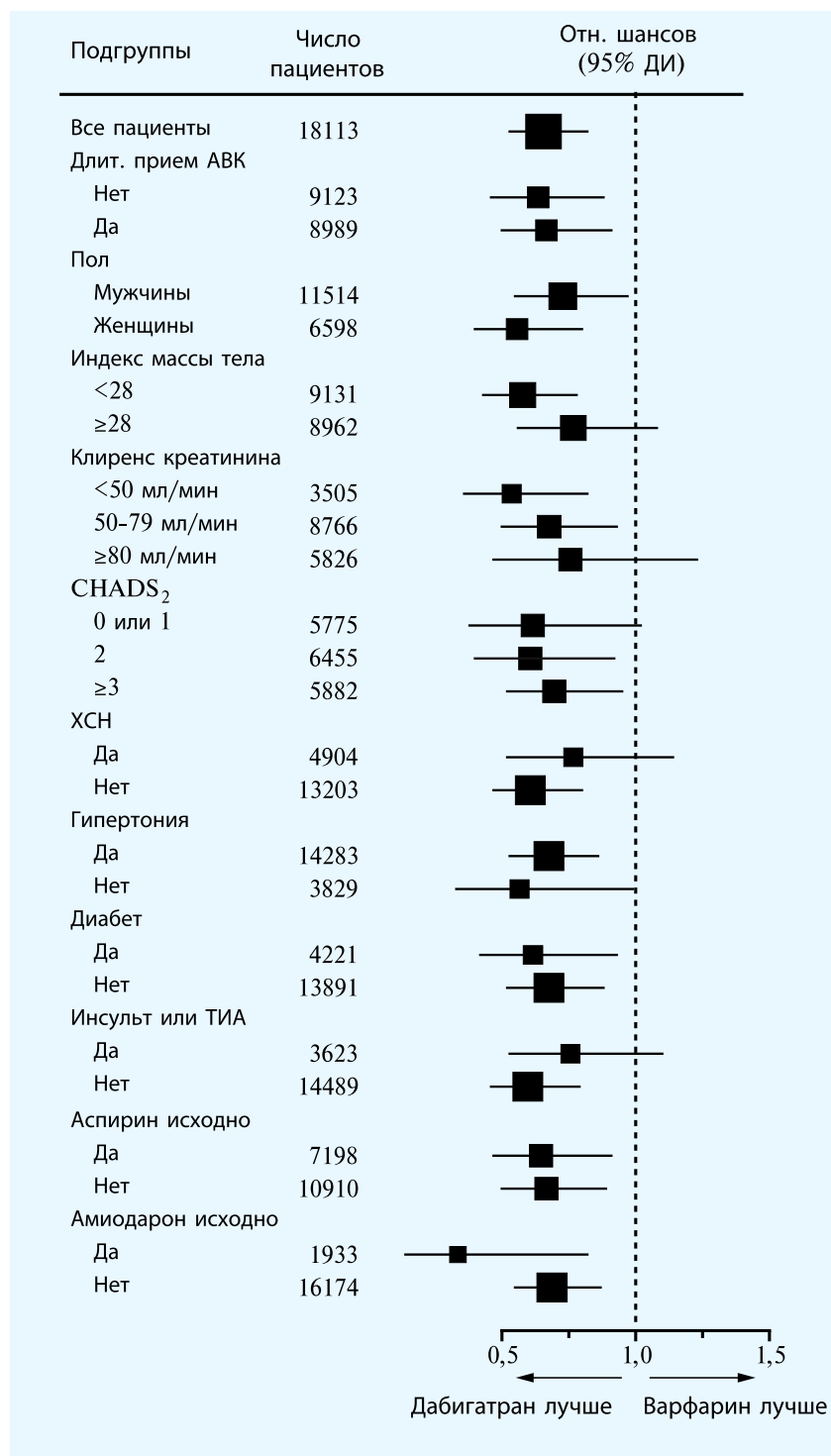
Риск тромбоэмболических осложнений повышен у больных с любыми формами ФП. Например, в исследовании SPAF ( $n = 2012$ ) ежегодная частота инсульта у пациентов с непостоянной и постоянной формами ФП составила 3,2% и 3,3%, соответственно [6]. Сопоставимое увеличение риска инсульта и системных тромбоэмболий у пациентов с пароксизмальной или персистирующей/постоянной формами ФП было выявлено и в исследовании ACTIVE W ( $n = 6706$ ) [7]. Следует отметить, что в исследовании RE-LY включали пациентов с любыми формами ФП, а процент больных с пароксизмальной, персистирующей и постоянной формами аритмии был сопоставимым (около трети, соответственно). При этом эффективность дабиगतрана не зависела от типа ФП [8].



При оценке целесообразности тромбопрофилактики у больных с неклапанной ФП в первую очередь учитывают дополнительные факторы риска. Для объективной оценки риска тромбоэмболических осложнений и кровотечений европейские и российские эксперты рекомендуют рассчитывать индексы CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc и HAS-BLED, соответственно [9-11]. При расчете индекса CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc [застойная сердечная недостаточность, артериальная гипертония, возраст ≥75 лет (удвоение риска), сахарный диабет, инсульт (удвоение риска), сосудистое заболевание, возраст 65-74 лет и женский пол] каждому фактору риска присваивают 1 или 2 балла, а затем рассчитывают суммарный индекс. Если значение последнего составляет 2 и более, пациентам с любой ФП необходимо назначать пероральные антикоагулянты. При значении суммарного индекса 1 возможно лечение не только пероральными антикоагулянтами, но и АСК, хотя в рекомендациях отмечена меньшая эффективность последнего. Таким образом, тромбопрофилактика показана всем пациентам в возрасте старше 75 лет, а также всем больным, перенесшим инсульт, транзиторную ишемическую атаку (ТИА) или тромбоэмболию в анамнезе. У пациентов в возрасте от 65 до 74 лет профилактика тромбоэмболий обоснована при наличии еще хотя бы одного фактора риска (например, женский пол или артериальная гипертония), а в более молодом возрасте – по крайней мере, двух факторов риска.

Для оценки риска кровотечений у пациентов с ФП разработан простой индекс HAS-BLED (артериальная гипертония, нарушение функции почек/печени, инсульт, кровотечения в анамнезе или склонность к кровоточивости, лабильное МНО, возраст >65 лет, прием лекарств/алкоголя) [12]. Значение индекса ≥3 указывает на высокий риск кровотечения.

Зависит ли эффективность да-



**Рисунок 3.** Отношение шансов развития инсульта и системных эмболий при применении дабигатрана в дозе 150 мг два раза в день в различных подгруппах пациентов [4].

АВК — антагонисты витамина К; ТИА — транзиторная ишемическая атака

бигатрана от степени увеличения риска тромбоэмболических осложнений? Diener H.S. и соавт. [13] проанализировали результаты лечения дабигатраном в исследовании RE-LY у пациентов, перенес-

ших инсульт или ТИА в анамнезе (n=3623). Как и ожидалось, у таких пациентов риск развития повторного нарушения мозгового кровообращения был значительно выше, чем у пациентов без инсуль-

та или ТИА в анамнезе (2,38% и 1,22% в год, соответственно;  $p < 0,0001$ ). В этой выборке терапия дабигатраном в дозе 150 мг два раза в день привела к снижению риска развития инсульта или системных эмболий на 25% по сравнению с варфарином, хотя разница не достигла статистической значимости (вследствие недостаточной статистической силы анализа). Частота первичной конечной точки была сходной при применении дабигатрана в дозе 110 мг два раза в день и варфарина. Риск развития больших кровотечений был сопоставимым при применении дабигатрана в дозе 150 мг два раза в день и варфарина, и значительно ниже при назначении дабигатрана в дозе 110 мг два раза в день. Таким образом, эффективность и безопасность дабигатрана у больных с инсультом или ТИА в анамнезе соответствовали таковым в исследовании в целом. У пациентов с ТИА лечение дабигатраном можно начинать сразу после того, как исключено внутричерепное кровоизлияние [14]. Согласно дизайну исследования дабигатран назначали через 14 дней пациентам с легким и среднетяжелым инсультом и через 6 мес. после тяжелого инсульта [14].

Сходные данные были получены и при анализе результатов лечения в зависимости от индекса CHADS<sub>2</sub> (0-1, 2 или 3-6) [15]. Таким образом, дабигатран можно рассматривать как альтернативу варфарину при первичной и вторичной профилактике инсульта и системных эмболий у больных с ФП, а также у пациентов с любым значением индекса риска тромбоэмболических осложнений.

ФП часто развивается у больных хронической сердечной недостаточностью (ХСН). В исследовании RE-LY признаки ХСН имелись у 4904 пациентов. В этой выборке частота инсульта и системных эмболий была выше,

чем у пациентов без ХСН. Однако результаты анализа эффективности и безопасности дабигатрана соответствовали таковым во всей выборке исследования [16]. Взаимодействия между ХСН и относительным риском инсульта и системных эмболий или геморрагических осложнений при лечении дабигатраном выявлено не было. Таким образом, наличие ХСН не отражалось на эффективности или безопасности нового антикоагулянта.

#### **Пациенты с пороками сердца и механическими протезами клапанов**

В исследование RE-LY не включали пациентов с пороками клапанов сердца, что не позволяет судить об эффективности и безопасности дабигатрана у таких больных. У пациентов с неоперированными пороками клапанов сердца и ФП рекомендуемый уровень антикоагуляции при лечении варфарином (МНО 2,0–3,0) соответствует таковому у пациентов с неклапанной ФП. В таких случаях дабигатран, вероятно, может быть альтернативой варфарину. Однако пациентам с протезированными клапанами сердца необходима более интенсивная антикоагуляция, поэтому до завершения сравнительных исследований [17] предпочтение следует отдавать варфарину.

#### **Схема дозирования дабигатрана**

Наиболее эффективная доза дабигатрана составляет 150 мг два раза в сутки. В этой дозе в исследовании RE-LY препарат значительно снижал риск развития инсульта по сравнению с варфарином и не отличался от него по риску больших кровотечений. В указанной дозе препарат следует назначать большинству пациентов с ФП. Выбор менее эффективной, но более безопасной дозы 110 мг два раза в сутки возможен у пациентов с потен-

циально высоким риском больших кровотечений, например, возраст 75 лет или старше, умеренное снижение функции почек (клиренс креатинина 30–50 мл/мин), индекс HAS-BLED  $\geq 3$ , одновременное применение ингибиторов Р-гликопротеина, желудочно-кишечное кровотечение в анамнезе.

Eikelboom J. и соавт. [18] проанализировали безопасность тромбопрофилактики в исследовании RELY в зависимости от возраста пациентов. С возрастом отмечалось значительное увеличение риска развития не только инсульта, но и больших кровотечений, частота которых у пациентов в возрасте  $\geq 75$  лет была в несколько раз выше ( $>4\%$  в год), чем в возрасте  $<75$  лет. При применении дабигатрана в дозе 110 мг два раза в день у пациентов старческого возраста ( $\geq 75$  лет) частота больших кровотечений была сопоставимой с таковой в группе варфарина (4,43% и 4,37%, соответственно), в то время как при увеличении дозы дабигатрана до 150 мг два раза в день была отмечена тенденция к повышению риска больших кровотечений (5,10%). Следует отметить, что лечение дабигатраном в обеих дозах ассоциировалось со снижением частоты внутричерепных кровоизлияний у пациентов любого возраста, в том числе старше 75 лет (в этой группе частота геморрагического инсульта при применении дабигатрана в дозах 110 и 150 мг два раза в день была более чем в 2 раза ниже по сравнению с группой варфарина). По мнению авторов, различия риска внутричерепных кровотечений могут быть связаны с особенностями механизмов действия двух препаратов. В ткани головного мозга определяется высокая концентрация тканевого фактора (трансмембранного рецептора фактора VIIa), который обеспечивает дополнительный гемостаз в случае повреждения.



Варфарин подавляет связывание фактора VIIa и тканевого фактора, в то время как дабигатран не оказывает на него действия, что может способствовать снижению риска внутримозговых кровотечений.

Снижение функции почек сопровождается увеличением риска кровотечений, а дабигатран выводится в основном почками, поэтому снижение клиренса креатинина до 30-50 мл/мин считают еще одним показанием к назначению дабигатрана в дозе 110 мг два раза в день [14], хотя при субанализе результатов исследования RE-LY не было выявлено зависимости результатов лечения от функции почек после внесения поправки на возраст пациентов [19].

При лечении дабигатраном не требуется мониторинг показателей свертывания крови. МНО не является информативным показателем антикоагулянтного действия дабигатрана [20]. Если необходима оценка антикоагуляции при лечении дабигатраном (предполагаемая передозировка, неотложные ситуации, периоперационный период), возможно определение активированного частичного тромбопластинового времени [14]. Следует отметить, что дабигатран достаточно быстро выводится из организма, поэтому временной отмены препарата обычно достаточно для устранения избыточной антикоагулянтной активности.

#### **Кардиоверсия на фоне лечения дабигатраном**

Если ФП сохраняется более 48 ч., то в течение, по крайней мере, 3 нед. до и 4 нед. после кардиоверсии рекомендуется проводить антикоагуляцию. Недостатки антагонистов витамина К в этой ситуации включают в себя замедленное начало действия и трудности достижения и удержания адекватного уровня подавления свертывания крови.

Результаты исследования RE-LY показали, что дабигатран можно применять вместо варфарина у пациентов с неклапанной ФП, которым планируется кардиоверсия [21]. Во время исследования кардиоверсия была выполнена у 1270 пациентов. Частота инсульта и системных эмболий в течение 30 дней после вмешательства составила 0,8% и 0,3% в группах дабигатрана в дозах 150 и 110 мг два раза в день и 0,6% в группе варфарина, а частота больших кровотечений – 1,7%, 0,6% и 0,6%, соответственно. Следовательно, перед кардиоверсией нет необходимости заменять дабигатран на другие антитромботические препараты.

#### **Сопутствующая терапия ацетилсалициловой кислотой или клопидогрелом**

У многих пожилых пациентов с ФП имеются сопутствующие заболевания, обусловленные атеросклерозом, поэтому они принимают антиагреганты. Во время исследования RE-LY 38,4% пациентов получали сопутствующую терапию АСК или клопидогрелом. В дозе 150 мг два раза в день дабигатран превосходил по эффективности варфарин у пациентов, как не получавших (отношение шансов 0,52), так и принимавших (отношение шансов 0,80) антиагреганты [22]. Сопутствующая терапия антиагрегантами ассоциировалась с некоторым уменьшением преимущества дабигатрана перед варфарином, однако разница была незначительной. Общая частота больших кровотечений при сочетанной антиагрегантной терапии увеличилась в 1,6 раза, примерно в сопоставимой степени при применении дабигатрана в двух дозах и варфарина. Абсолютный риск больших кровотечений был самым низким при лечении дабигатраном в дозе 110 мг два раза в день. Результаты субанализа не зависели

от длительности лечения антиагрегантами или их числа (только аспирин или клопидогрел или комбинация двух препаратов).

Таким образом, лечение антиагрегантами само по себе не является основанием для снижения дозы дабигатрана и, тем более, для отказа от антикоагуляции. Применение дабигатрана в дозе 110 мг два раза в день при сопутствующем приеме аспирина и/или клопидогрела обосновано при более высокой угрозе развития кровотечения, например, у пациентов в возрасте 65-74 года или с нарушенной функцией почек.

#### **Переход на лечение дабигатраном с других антикоагулянтов**

Примерно половина пациентов, включенных в исследование RE-LY, ранее получали длительную терапию пероральными антикоагулянтами. Преимущества дабигатрана перед варфарином в этой выборке были сходными с таковыми в исследовании в целом [23]. Переход на лечение дабигатраном в первую очередь обоснован в тех случаях, когда пациент испытывает проблемы при применении варфарина (не удается поддерживать МНО в требуемом диапазоне, необходим прием лекарственных средств, которые взаимодействуют с варфарином, пациент не может или не хочет регулярно контролировать МНО и т.п.). После отмены варфарина рекомендуется контролировать МНО и начинать терапию дабигатраном, когда МНО снизится  $<2,0$  [14]. Если пациент ранее получал лечение стандартным или низкомолекулярным гепарином, то после его отмены первую дозу дабигатрана назначают вместо очередной инъекции гепарина (или за 2 ч. до нее). При непрерывной инфузии стандартного гепарина лечение дабигатраном может быть начато сразу после ее прекращения.

### Нежелательные эффекты и взаимодействие с другими препаратами

Основной побочный эффект дабигатрана, как и любых других антитромботических препаратов – кровотечения. При развитии серьезного кровотечения препарат следует немедленно отменить. Антидота дабигатрана не существует, однако, как указано выше, действие его прекращается быстро. При небольших кровотечениях (например, кровоточивости десен) можно попытаться снизить дозу дабигатрана с 300 до 220 мг/сут.

В исследовании RE-LY у 5–10% пациентов, получавших дабигатран, наблюдались диспептические нарушения. Частота прекращения лечения дабигатраном варфарином из-за диспепсии составила 2% и 0,6%, соответственно. Диспепсия чаще всего была легкой, возникала в начале лечения и нередко проходила при продолжении терапии. Чтобы уменьшить диспепсию, капсулы дабигатрана рекомендуется принимать во время еды и запивать большим количеством воды. Возможно также применение ингибиторов протонной помпы [14]. Причиной диспепсии может быть винная кислота, которая содержится в гранулах дабигатрана и вызывает снижение pH, необходимое для всасывания препарата.

Неожиданным результатом исследования RE-LY оказалась незначимо более высокая частота инфаркта миокарда в обеих группах дабигатрана [24]. При этом ежегодная частота ишемических осложнений в целом (инфаркт миокарда, нестабильная стенокардия, остановка сердца и сердечная смерть) была практически одинаковой в группах дабигатрана 110 и 150 мг два раза в сутки и варфарина (3,16%, 3,33% и 3,41% в год). Риск развития ишемических исходов при лечении дабигатраном по сравнению

с варфарином был сходным у пациентов, страдавших и не страдавших ИБС. Следует учитывать, что в исследовании RE-LY дабигатран сравнивали не с плацебо, а с варфарином, поэтому в любом случае было бы неправильно говорить об увеличении риска развития инфаркта миокарда при лечении дабигатраном (скорее, полученный результат следует расценивать как менее значительное снижение риска этого исхода). Нельзя исключить, что этот эффект мог быть случайным. Общая частота инфаркта миокарда во время исследования была очень низкой, хотя около трети пациентов, включенных в него, страдали ИБС.

Дабигатран не оказывает действие на изоферменты цитохрома P450 и характеризуется низким риском взаимодействия с другими лекарственными веществами, что выгодно отличает его от варфарина. Дабигатран этексилат является субстратом Р-гликопротеина и может взаимодействовать с ингибиторами (амиодароном, верапамилом и кетоконазолом) и индукторами (рифампицином, карбамазепином и фенитоином) этого транспортера. Тем не менее, в исследовании RE-LY сочетанное применение ингибиторов гликопротеина-Р, в основном амиодарона и верапамила, сопровождалось небольшим увеличением концентраций дабигатрана в плазме (на 12%) [25]. Согласно инструкции, дабигатран этексилат нельзя назначать одновременно с кетоконазолом. Совместное применение с верапамилом, хинидином и амиодароном при профилактике инсульта у пациентов с ФП не требует снижения дозы. В дозе 110 мг два раза в день дабигатран этексилат следует назначать пациентам старше 80 лет и больным с высоким риском кровотечения.

### Заключение

Дабигатран этексилат – это новый пероральный антикоа-

гулянт, оказывающий прямое ингибирующее действие на тромбин. Эффективность и безопасность дабигатрана в профилактике инсульта и системных эмболий у больных с ФП установлены в крупном рандомизированном контролируемом исследовании RE-LY. Большинству больных дабигатран следует назначать в дозе 150 мг два раза в день, в которой препарат превосходил варфарин по эффективности и был сопоставим по риску развития больших кровотечений. При повышенном риске кровотечений, например, у пациентов в возрасте старше 75 лет или с клиренсом креатинина 30–50 мл/мин, дабигатран можно назначать в более безопасной дозе 110 мг два раза в день. При лечении дабигатраном в обеих дозах риск геморрагического инсульта и внутричерепных кровотечений был значительно ниже, чем при применении варфарина. Эффективность дабигатрана была сопоставимой в различных подгруппах пациентов, выделенных с учетом пола, возраста, наличия инсульта или ТИА в анамнезе, сердечной недостаточности, нарушения функции почек, сопутствующей терапии антиагрегантами и других факторов. При переходе с лечения варфарином на дабигатран необходимо дождаться снижения МНО < 2,0. При лечении дабигатраном не следует контролировать МНО, так как этот показатель не отражает антикоагулянтное действие препарата. Дабигатран может безопасно применяться в сочетании с большинством лекарственных препаратов, включая амиодарон.

**Конфликт интересов.** Автор не сообщил об отсутствии потенциального конфликта интересов, требующего раскрытия в данной статье.

Список литературы находится в редакции

PRA.KZ.2014.03

Впервые опубликовано в журнале «Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии», 2012;8(6):819–825



# Кетопрофен: эффективный анальгетик с низким риском кардиоваскулярных осложнений



Каратеев А.Е.

Отдел сосудистой патологии ревматических заболеваний  
Института ревматологии РАМН, г. Москва

**Представлен обзор исследований, посвященных оценке действия нестероидных противовоспалительных средств (НПВС), применяемых с целью устранения хронических болевых синдромов при мышечно-скелетных заболеваниях. Основное внимание уделено традиционному (неселективному) НПВС кетопрофену, который появился в Европе в 1971 г. и быстро завоевал репутацию эффективного и надежного анальгетика. Кетопрофен – удобный и эффективный анальгетик, который может с успехом использоваться как для купирования острой, так и длительного контроля хронической боли. Благоприятные фармакологические свойства этого препарата определяют его преимущества по сравнению с другими популярными НПВС.**

Основным принципом современной терапии является патогенетический подход, основанный на точном знании механизма развития болезни и целенаправленном воздействии на его основные звенья. Реализация этого подхода, ярким примером которого стало внедрение в клиническую практику генно-инженерных биологических препаратов, позволило добиться существенного прогресса в лечении многих хронических заболеваний человека. Однако достичь полного и быстрого терапевтического успеха, даже при использовании самых современных патогенетических средств, удается далеко не всегда. Поэтому столь большое значение имеет симптоматическая терапия, которая хотя и не оказывает существенного влияния на прогрессирование болезни, зато действительно улучшает качество жизни больных. Наибольшее значение здесь имеет, конечно, эффективное обезболивание. Ведь боль является

наиболее тягостным проявлением болезни, определяющим тяжесть страданий, функциональные нарушения и ухудшение социального положения пациента [1-4].

Анальгетическая терапия особенно важна при мышечно-скелетных заболеваниях, таких как остеоартроз (ОА) и дорсалгия, являющихся наиболее частыми причинами развития хронической боли в современной популяции [2].

Хроническая боль, по современным представлениям, не просто неприятный симптом, а самостоятельная и серьезная угроза жизни пациента. Стойкие болевые ощущения сопровождаются изменениями гомеостаза, опосредованными реакцией симпатoadренальной системы: повышением артериального давления, частоты сердечных сокращений и активацией тромбоцитов. В целом это приводит к существенному нарастанию частоты осложнений со стороны сердечно-сосудистой систе-

мы (ССС), способных приводить к гибели пациента [3-5].

Так, при ОА и хронической боли в нижней части спины (БНЧС) – нозологических формах, не сопровождающихся висцеральной патологией, но характеризующихся выраженной, хронической болью, значительно повышается риск развития кардиоваскулярных катастроф [6-8].

В качестве доказательства данного положения можно привести известное исследование британских ученых N. Torrance и соавт., которые с 1996 г. в течение 10 лет наблюдали когорту из 6 940 жителей Великобритании, оценивая связь между наличием хронической неонкологической боли и состоянием здоровья. После учета влияния социальных факторов и характера заболеваний, вызвавших боль, исследователи пришли к выводу, что наличие длительного страдания однозначно влияет на выживаемость. Так, риск гибели пациентов с хронической болью оказался выше

почти в 1,5 раза (отношение рисков [OR] = 1,49; 1,2 – 1,84), причем в основном из-за кардиоваскулярных осложнений (OR = 1,68; 1,20 – 2,35) [9].

Важно отметить, что Всемирная организация здравоохранения декларирует эффективное устранение боли как одно из важнейших и неотъемлемых прав человека [10, 11]. Эта проблема имеет и сугубо практический аспект. Для врача важнейшей задачей является определение точного диагноза, что позволяет назначать этиотропную (если это возможно) или патогенетическую терапию. Но больные обращаются за медицинской помощью, надеясь в первую очередь на облегчение своих страданий, особенно если речь идет о выраженной боли. Поэтому первым действием врача должно быть быстрое и максимально полное купирование основных симптомов болезни. Эффективное обезболивание – наиболее действенный способ завоевать доверие пациента и добиться его приверженности последующему патогенетическому лечению, которое может быть длительным и сложным. В этой ситуации чрезмерное увлечение диагностическими мероприятиями и «базисными» средствами в ущерб простым и эффективным методам контроля боли может вызывать негативное отношение пациента к лечащему врачу и отвращать его от методов классической медицины [1-3].

Следует отметить, что завоевать доверие больного, испытывающего хроническую боль, совсем непросто. Это демонстрируют результаты исследования испанских ученых L. Arbolea и соавт., которые проанализировали мнение о результатах лечения 897 пациентов, страдавших ОА. Больные на протяжении не менее 6 месяцев получали анальгетики, наиболее часто – нестероидные противовоспалительные средства (НПВС): диклофенак, ацеклофенак и пироксикам. Оказалось, что почти половина (46%) опрошенных были недовольны эффективностью назначенных лекарств, а полностью удовлетворенными результатом обезболивающей терапии считал себя лишь 1 больной из 6 (!) [12].

Яркой иллюстрацией проблем, которые возникают при применении анальгетиков, стало исследование M. Gore и соавт., опубликованное в 2012 г. Авторы оценили практику применения анальгетиков (парацетамола, НПВС, трамадола, «слабых» и «сильных» опиоидов) пациентами с ОА и БНЧС в Великобритании. Оказалось, что в течение первого месяца лечения назначенные лекарства по разным причинам – из-за неэффективности или побочных эффектов, отменялись примерно 90% больных. От 30 до 60% составили случаи замены терапии, до 15% – ее усиление (использование различных комбинаций). Оказалось, что в большинстве случаев изначально рекомендованный врачом анальгетический препарат не оправдал надежд и не позволил решить проблему купирования боли [13].

Выбор оптимальной стратегии анальгетической терапии – непростая задача, поскольку развитие боли, особенно хронической, остается многофакторным, сложным патологическим процессом. Так, при заболеваниях опорно-двигательного аппарата в ее патогенезе принимают участие локальное воспаление, мышечный спазм, повреждение элементов связочного аппарата, биомеханические нарушения. Существенное значение придается дисфункции болевой системы, которая включает такие элементы, как периферическая и центральная сенситизация, «истощение» антиноцицептивных механизмов, деструктивная поведенческая реакция и др. [1-4, 14, 15]. Исходя из этого становится очевидным, что монотерапия (даже наиболее «сильными» лекарствами) далеко не всегда приводит к терапевтическому успеху. Ключ к решению этой проблемы, вероятно, находится в комплексном подходе, предусматривающем совместное использование лекарственных препаратов и методов лечения, оказывающих влияние на различные элементы патогенеза боли.

Однако борьба с болью должна иметь основу – первый терапевтический инструмент, применив который и оценив полученные результаты,

врач в дальнейшем будет выстраивать индивидуальную концепцию обезболивающей терапии для конкретного пациента, подключив новые препараты и методы лечения. Поэтому в арсенале врача среди разнообразных анальгетиков должно быть средство, которое станет препаратом «первой линии», – надежное, простое в использовании, обладающее очевидным механизмом действия.

К таким инструментам, разумеется, относятся нестероидные противовоспалительные средства (НПВС). Они обладают уникальным сочетанием обезболивающего, противовоспалительного и жаропонижающего действий, что обеспечивает эффективное купирование основных симптомов, связанных с патологией органов опорно-двигательного аппарата [1, 2, 4, 16].

Механизм фармакологического действия НПВС хорошо известен: он определяется блокадой фермента циклооксигеназы-2 (ЦОГ-2), который образуется в очагах тканевого повреждения и отвечает за активный синтез простагландинов (ПГ), главнейших медиаторов боли и воспаления. Важно отметить, что анальгетическое действие НПВС реализуется не только путем снижения возбудимости периферических болевых рецепторов. Вероятно, не меньшее значение имеет влияние НПВС и на центральные механизмы формирования боли – феномен «центральной сенситизации», который также опосредован гиперпродукцией ПГ («асептическое нейрональное воспаление») и активацией глиальных клеток, возникающих в ответ на стойкое и мощное болевое раздражение структур ноцицептивной системы [1-3].

Если в патогенезе острой или хронической боли важную роль играет процесс воспаления, даже субклинического, как при ОА и дорсалгии, то применение НПВС будет не только оправданным, но и совершенно необходимым. Более того, в этой ситуации, как показывают данные большого числа клинических исследований, НПВС своей терапевтической активностью однозначно



выигрывают по сравнению с другими анальгетиками – парацетамолом и опиоидами. Ведь последние не обладают противовоспалительными свойствами [1-3].

В настоящее время набор НПВС отличается исключительным разнообразием – на отечественном фармакологическом рынке присутствует 19 различных препаратов этой лекарственной группы. И речь идет о химических субстанциях, а не о конкретных коммерческих наименованиях, которых на порядок больше.

Казалось бы, такой богатый выбор удобен лечащему врачу – всегда можно найти индивидуальное средство конкретному пациенту, исходя из особенностей клинической ситуации. Но на практике это оборачивается серьезными сложностями. Ведь даже опытные специалисты не всегда могут определить четкие критерии, которые следует выделять при решении вопроса о преимуществах того или иного препарата этой группы. При этом ситуацию значительно усложняет активная (а порой агрессивная) реклама некоторых фирм-производителей, продвигающих свой продукт как «самый действенный и безопасный среди всех возможных». Но, к сожалению, реальная практика показывает, что ни один из современных НПВС не может считаться совершенным. И если какой-либо препарат имеет преимущество по определенному параметру, скорее всего, у него будут и серьезные недостатки.

Основные параметры, на которые необходимо обратить внимание при выборе НПВС, – выраженность анальгетического и противовоспалительного действия, удобство применения, а также риск осложнений со стороны желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) и ССС.

Большинство экспертов считают, что при условии их использования в терапевтических дозах эффективность всех НПВС практически одинакова. В целом если говорить о длительном терапевтическом курсе, это положение верно. Однако при кратковременном (или относительно кратковременном) применении этих лекарств, особенно в случае купиро-

вания острой боли, когда имеет значение не только выраженность, но и скорость наступления клинического эффекта, некоторые из представителей НПВС могут демонстрировать определенное преимущество благодаря своим фармакологическим особенностям.

Однако основным и наиболее явным различием между НПВС является их безопасность в отношении патологии со стороны ЖКТ и ССС.

Долгое время – по сути, от момента появления первых синтетических НПВС (конец XIX в.) и до 2004 г. (до недоброй памяти «кризиса коксибов») – основной проблемой, ограничивающей использование этих лекарств, считалась опасность развития осложнений со стороны ЖКТ. Все «традиционные» НПВС являются неселективными ЦОГ-2 ингибиторами (нНПВС), т.е. помимо воздействия на свою основную фармакологическую мишень – ЦОГ-2, они в той или иной мере подавляют активность ее биохимического «двойника» ЦОГ-1, работа которой необходима для поддержания многих жизненных функций. Прежде всего речь идет о защитных свойствах слизистой оболочки ЖКТ. Поэтому блокада ЦОГ-1 приводит к существенному повышению риска развития серьезной, угрожающей жизни патологии ЖКТ: т.н. НПВС-гастропатии и НПВС-энтеропатии [16].

Селективность в отношении ЦОГ-2, а следовательно, риск развития патологии ЖКТ стали основой разделения НПВС на две полярные группы: нНПВС и селективные ЦОГ-2-ингибиторы (сНПВС). При этом сНПВС – т.н. коксибы, были созданы в конце 1990-х гг. именно как более безопасная в отношении ЖКТ альтернатива «традиционным» НПВС.

Но, как оказалось, коксибы имеют очень серьезный недостаток. Селективное подавление активности ЦОГ-2 способно вызывать нарушение баланса факторов, влияющих на свертывание крови, – синтеза тромбосана А2 и простагличина, что определяет протромботический эффект сНПВС. У пациентов с заболеваниями ССС это чревато

повышением риска развития тромбозомболических осложнений, а следовательно, угрожающих жизни «кардиоваскулярных катастроф» – инфаркта миокарда и ишемического инсульта [16].

Таким образом, лечащий врач, назначая НПВС, сталкивается с дилеммой – использовать ли «традиционные» препараты, способные вызывать побочные эффекты со стороны ЖКТ, или коксибы – лекарства, с появлением которых стойко ассоциируется проблема кардиоваскулярных осложнений? Ситуацию осложняет тот факт, что очень многие пациенты, нуждающиеся в активной анальгетической терапии, имеют сочетание факторов, существенно увеличивающих риск развития патологии со стороны как ЖКТ, так и ССС.

Значение этой проблемы ярко иллюстрирует недавняя работа испанских ученых А. Lanas и соавт., которые провели одномоментную оценку наличия факторов риска у всех больных, страдающих ОА, обратившихся в медицинские учреждения Испании за один день – 25 марта 2009 г., получив, таким образом, истинный «срез» популяции. Эта блестяще выполненная работа удивляет как своим масштабом, так и результатами. Так, за один день к врачам обратились 17 105 больных (!), нуждающихся в обезболивающей терапии. Большинство из них имели высокий риск лекарственных осложнений: в частности, артериальная гипертензия была отмечена у 57,6% (у 22,6% – неконтролируемая терапией), кардиоваскулярные осложнения в анамнезе – у 31,9%, а высокий риск ЖКТ-осложнений – у 60,3% пациентов. Самое неприятное, что у каждого четвертого (25,5%) больного имело место сочетание серьезных факторов риска со стороны и ССС, и ЖКТ [17].

Следует отметить, что реальная клиническая практика нередко разрушает простые и, казалось бы, хорошо обоснованные теоретические положения. Так, было бы очень удобно свести различие между НПВС к разделению на два класса: нНПВС («опасные для желудка, но безопасные для сердца») и сНПВС («без-

опасные для желудка, но опасные для сердца»). Но, к сожалению, не все НПВС одинаковы в отношении кардиоваскулярного риска.

Неприятным сюрпризом для практикующих врачей стали результаты ряда эпидемиологических исследований, показавших, что наиболее популярный – «традиционный» – НПВС диклофенак весьма небезопасен в отношении не только ЖКТ, но прежде всего ССС.

Наиболее крупной на сегодняшний день работой, в которой оценивается индивидуальный кардиоваскулярный риск для различных НПВС, является мета-анализ Р. McGettigan и D. Henry. Его результаты были опубликованы в 2011 г. Авторы оценили данные 30 исследований случай–контроль, включивших 184 946 больных с кардиоваскулярными осложнениями, и 21 когортное исследование, в которое суммарно вошли > 2,7 млн. человек. Согласно проведенным расчетам, риск инфаркта миокарда при использовании диклофенака увеличивается примерно на 40% (ОР = 1,4) [18].

Серьезную опасность развития осложнений со стороны ССС при использовании диклофенака четко показывают данные Е. Fosbol и соавт., исследовавших когорту из 1 028 427 условно «здоровых» жителей Дании, которые за 5 лет до включения в анализ не госпитализировались по поводу какого-либо заболевания. Почти половине из них с 1997 по 2005 г. хотя бы один раз назначали НПВС: 301 001 из них получал ибупрофен, 172 362 – диклофенак, 40 904 – напроксен, 16 079 – рофекоксиб и 15 599 – целекоксиб. В наблюдаемой когорте от кардиоваскулярных осложнений суммарно погибли 2 204 человека. Сопоставив частоту осложнений со стороны ССС и сведения об использовании НПВС, ученые определили ОР развития данной патологии для различных представителей этой лекарственной группы. Так, суммарный риск гибели от кардиоваскулярных катастроф не был повышен для напроксена, ибупрофена и целекоксиба – 0,84, 1,08 и 0,92, но оказался существенно выше для рофекоксиба – 1,66, и особенно

диклофенака – 1,91. При этом риск коронарной смерти и нефатального инфаркта миокарда был повышен для ибупрофена, диклофенака и обоих коксибов – 1,52, 1,82, 1,72 и 1,93 соответственно. Его не повышал лишь напроксен (ОР = 0,98). Зато при использовании того препарата отчетливо нарастал риск развития фатального и нефатального инсульта – 1,91, даже больше, чем при использовании диклофенака, – 1,71; ибупрофен, рофекоксиб и целекоксиб выглядели в этом плане существенно менее опасными: ОР – 1,29, 1,14 и 1,2 соответственно. Как видно, согласно результатам масштабного европейского эпидемиологического исследования, «старый добрый» диклофенак в наибольшей степени повышает опасность гибели от кардиоваскулярных осложнений, чем все другие НПВС! [19].

Таким образом, современный врач, назначая НПВС и думая о безопасности своих пациентов, в большей степени беспокоится о возможных проблемах со стороны ССС. Ведь профилактика НПВС-гастропатии в конце концов проста и понятна. Это учет хорошо известных факторов риска (главные из которых – язвенный анамнез, сопутствующий прием антитромботических средств и пожилой возраст) и использование гастропротективных препаратов (ингибиторов протонной помпы), в тех случаях, когда вероятность развития патологии ЖКТ представляется достаточно высокой. А вот в отношении кардиоваскулярных осложнений методика профилактики, к сожалению, до настоящего времени не разработана. Единственный эффективный метод предупреждения тромбоэмболических осложнений, связанных с приемом НПВС, – назначение антитромботических средств, таких как низкие дозы аспирина (НДА). Однако комбинация НПВС и НДА резко повышает риск осложнений со стороны ЖКТ – т.е. решая одну проблему, врач тотчас создает другую [16].

Данная ситуация возродила интерес практикующих врачей к «традиционным» неселективным НПВС, использование которых ассоцииру-

ется с существенно меньшей опасностью тромбоэмболических осложнений. Но диклофенак – «золотой» стандарт анальгетической терапии 1980-1990-х гг., сегодня на эту роль, как было показано выше, уже не подходит.

Гораздо больший интерес в качестве средства «первой линии» для купирования острой или длительного лечения хронической боли, обладающего благоприятной переносимостью со стороны ССС, представляет кетопрофен. Этот препарат, относящийся к «традиционным» (неселективным) НПВС, появился в Европе в 1971 г. и быстро завоевал репутацию эффективного и надежного анальгетика [20]. Сорок лет – весьма серьезный возраст для любого лекарства, однако за эти годы кетопрофен несколько не утратил своего значения. Итальянские авторы Р. Sarzi-Puttini и соавт. подчеркивают этот факт в обзоре с весьма характерным названием: «Боль и кетопрофен: его роль в клинической практике», который был опубликован в 2010 г. Так, они рассматривают этот препарат как наиболее удачное средство для системного и локального обезболивания, указывая на огромную базу доказательств его эффективности (превосходящей многие популярные НПВС), широкий спектр показаний – по сути, все патологические процессы, сопровождающиеся ноцицептивной болью, и серьезную репутацию у врачей всех специальностей, занимающихся проблемой обезболивания [21].

Важным критерием преимуществ того или иного препарата является его коммерческий успех. Подъем интереса к использованию кетопрофена можно оценить по отчетливому росту его продаж в странах Европы. Так, М. Venegoni и соавт. показали, что на фоне небольшого, но явного снижения общих продаж основных «рецептурных» НПВС в Италии с 2006 по 2009 г. популярность кетопрофена выросла почти в 2 раза (на 93%). Если в 2006 г. кетопрофен приобрели 263 897 жителей этой страны, то в 2009 г. – уже 508 699 [22].

Многие эксперты связывают высокий анальгетический потенциал



кетопрофена с особенностями его молекулы – ее липофильностью и относительно небольшими размерами [21, 23]. Эти свойства определяют способность кетопрофена легко проникать в воспаленную ткань (например, в синовиальную полость при артрите), накапливаясь там в высокой концентрации [20, 21, 23]. Большое значение также придается диффузии кетопрофена через гематоэнцефалический барьер и его способности оказывать влияние на центральные структуры болевой системы [24, 25]. Экспериментальные данные четко подтверждают равновесие между концентрацией несвязанной фракции кетопрофена в плазме крови и его концентрацией в цереброспинальной жидкости [24-26]. При этом центральный эффект этого препарата связывается не только с основным, класс-специфическим, действием НПВС (блокадой ЦОГ-2), но и с иными механизмами. В частности, обсуждается влияние S-стереоизомера кетопрофена на серотонинергическую антиноцицептивную систему на спинальном и супраспинальном уровнях [27].

Конечно, количество кетопрофена, проникающего в ткань спинного и головного мозга после перорального приема или парентерального введения, крайне мало. Ведь почти 99% кетопрофена, попавшего в плазму крови, связывается с альбумином, а значит, теряет способность к диффузии через гематоэнцефалический барьер. В этом плане весьма показательны данные финских ученых А. Mannila и соавт., оценивших концентрацию кетопрофена в ликворе после внутривенного введения препарата 21 ребенку. Исследуемую группу в этой работе составили дети от года до 8 лет, которым выполнены хирургические операции на фоне спинального обезболивания. Кетопрофен использовали как средство для предоперационной анальгезии, а пробы ликвора забирали через 7-67 минут во время спинномозговой пункции – перед введением местного анестетика. Препарат был обнаружен в спинномозговой жидкости у всех пациентов, однако его концентрация была очень мала: не бо-

лее 0,06% от концентрации в плазме крови, где 98% составила связанную фракцию [28].

Тем не менее один из участников данного исследования, Н. Kokki, в своем обзоре (2010), посвященном применению кетопрофена в педиатрической практике, отметил центральный анальгетический эффект как одно из важных достоинств этого препарата [23].

Кетопрофен обладает коротким периодом полужизни: он быстро метаболизируется и покидает организм человека. С одной стороны, это важный положительный момент, поскольку накопление токсичных метаболитов и кумуляция, свойственная препаратам с более длительной элиминацией, являются одними из факторов, повышающих токсичность НПВС. С другой стороны, короткий период сохранения максимальной концентрации препарата в крови означает непродолжительное действие лекарства, что является очевидным недостатком. Ведь если клиническая ситуация требует длительного применения кетопрофена, то для сохранения стойкого обезболивающего эффекта будет необходим многократный прием препарата в течение суток.

Решением этой проблемы стало создание лекарственной формы с контролируемым высвобождением действующего вещества. Представителем такого «улучшенного» кетопрофена на российском фармакологическом рынке является препарат Кетонал-Дуо 150 мг (Сандоз). Это капсула, которая содержит два вида гранул. Первые из них растворяются и всасываются очень быстро, обеспечивая пиковую концентрацию действующего вещества, а значит, и выраженный обезболивающий эффект действующего вещества уже через 1,0-1,5 часа после перорального приема. Второй тип гранул растворяется и всасывается постепенно, обеспечивая сохранение терапевтической концентрации кетопрофена в плазме крови в течение суток. Эта терапевтическая система позволяет, с одной стороны, добиваться быстрого действия препарата, с другой, обеспечивает наиболее удачную схему

применения (1 капсула в сутки) [29].

Как было отмечено выше, клинический опыт использования кетопрофена включает все возможные заболевания и патологические состояния, при которых применение НПВС могло бы быть целесообразным. Это стало возможным благодаря наличию полного спектра лекарственных форм кетопрофена: раствора для внутривенного и внутримышечного введения, стандартных таблеток, капсул контролируемого высвобождения препарата, форм для местного применения (мазь), ректальных свечей, что существенно облегчает выбор метода лечения при различных клинических ситуациях.

Кетопрофен обладает высоким быстродействием, что делает его весьма удачным средством ургентной анальгезии. В 2009 г. были опубликованы данные мета-анализа Cochrane, в котором была оценена эффективность однократного приема кетопрофена в дозе 25-100 мг при острой послеоперационной боли. Материалом для этой работы послужили данные 14 рандомизированных клинических исследований – РКИ (968 больных, получавших кетопрофен, 520 плацебо), а основным критерием оценки лечебного действия было снижение боли минимум на 50% на срок от 4 до 6 часов. Исследователи использовали в своей работе индекс NNT (number need to treat), показывающий число пациентов, которых необходимо пролечить для достижения значимого отличия от плацебо. Этот индекс составил 2,4-3,3, что в целом показывает достаточно высокую эффективность препарата и подтверждает целесообразность его применения в качестве анальгетика [30].

Недавно были опубликованы данные крупного (n = 338) многоцентрового исследования, в котором изучалась сравнительная эффективность однократного внутривенного введения НПВС (парекоксиба 40 мг и кетопрофена 100 мг) для купирования острой почечной колики. Согласно полученным результатам, кетопрофен, выступивший в роли препарата сравнения, несколько не

уступал представителю коксибов. Так, снижение уровня боли (по ВАШ) через 30 минут после инъекции составило  $33,8 \pm 24,6$  и  $35,2 \pm 26,0$  мм, т.е. было несколько большим в группе кетопрофена [31].

Работа S. Karvonen и соавт. является собой пример успешного применения кетопрофена в хирургической практике. Здесь кетопрофен в дозе 300 мг/сут был использован 60 больными, перенесшими «большие» ортопедические операции, такие как эндопротезирование крупного сустава. Контроль составили пациенты, получавшие плацебо или парацетамол в дозе 4 г/сут. Главным критерием эффективности кроме снижения выраженности болевых ощущений была оценка «опиоид-сберегающего» действия, которое определяли путем сравнения необходимой для достижения стойкой анальгезии дозы наркотического анальгетика фентанила. Достоверный опиоидсберегающий эффект был отмечен лишь в группе больных, получавших кетопрофен: средняя доза фентанила здесь оказалась на 22% меньше по сравнению с группой плацебо и на 28% меньше по сравнению с группой парацетамола [32].

Хорошие результаты отмечены при использовании кетопрофена больными, испытывающими боли после стоматологических манипуляций. N. Olson и соавт. провели исследование, в ходе которого 239 пациентам после удаления 3-го моляра – в качестве анальгетика были назначены кетопрофен (причем в минимальной дозе – 25 мг), ибупрофен 400 мг или парацетамол 1000 мг; «пассивным» контролем стало плацебо. Главный метод определения лечебного действия анальгетиков – сравнение числа пациентов, у которых боль спустя 6 часов после экстракции зуба полностью отсутствовала. Этот результат был достигнут практически всеми больными, получавшими кетопрофен, – 99%; пациентами, получившими ибупрофен, – 96% и 88% – парацетамол (разница недостоверна). Все группы, в которых проведена активная терапия, превосходили по облегчению боли плацебо, на фоне приема

которого боль купировалась лишь у трети (33,6%) пациентов. Как видно, даже минимальная доза кетопрофена дает столь же выраженное (и даже несколько большее) облегчение боли, как стандартные терапевтические дозы ибупрофена и парацетамола [33].

Кетопрофен показал себя в качестве действенного средства купирования острого приступа мигрени. Согласно результатам исследования M. Dib и соавт., он не уступал золмитриптану – представителю группы триптанов, важнейшего патогенетического средства лечения этого заболевания. В этой работе 235 пациентов с мигренозной болью однократно принимали кетопрофен в дозе 75/150 мг или золмитриптан. Во всех группах отмечен практически одинаковый результат: через 2 часа боль прекратилась у 62,6, 61,6 и 66,8% пациентов соответственно [34].

Необходимо отметить: кетопрофен помимо выраженного обезболивающего действия обладает хорошим противовоспалительным потенциалом. Это весьма ценное свойство, ведь при многих заболеваниях, особенно ревматических, появление боли тесно связано с локальным или системным воспалительным процессом. Наилучшей моделью оценки противовоспалительного эффекта НПВС является купирование острого подагрического артрита, при котором выраженная суставная боль возникает на фоне острой воспалительной реакции. Поэтому «золотым» стандартом лечения этой патологии долгое время считался индометацин – представитель НПВС, обладающий выраженными противовоспалительными свойствами. Кетопрофен, как показали результаты исследования R. Altman и соавт., успешно прошел сравнение с индометацином в качестве средства купирования приступа подагры. В ходе этой работы 59 пациентов с острым подагрическим артритом в течение 7 дней принимали кетопрофен 100 мг 3 раза в сутки или индометацин 50 мг 3 раза в сутки. При использовании кетопрофена значимое облегчение боли в первый же день лечения отметили 92% боль-

ных. В контрольной группе их было ровно столько же – 91%. Через неделю лечения приступ был полностью купирован у 24 и 22% пациентов. Как видно, кетопрофен не уступал индометацину по эффективности. Но при этом он отчетливо превосходил его по безопасности – на фоне приема индометацина какие-либо побочные эффекты отмечены у 20% больных, а в группе кетопрофена – лишь у 11% [35].

Удачной демонстрацией преимуществ кетопрофена стала работа I. Jokhio и соавт. Они сравнили эффективность этого препарата и диклофенака в отношении 180 пациентов, испытывавших выраженные боли (среднее значение по ВАШ ~ 70 мм) вследствие травмы или острой патологии мягких тканей ревматической природы. При этом была использована т.н. ступенчатая терапия: в первый день НПВС применяли в виде внутримышечных инъекций, а затем их назначали перорально. Соответственно, половина пациентов получили 2 инъекции кетопрофена по 100 мг, а затем принимали этот препарат по 100 мг 2 раза в сутки. Остальные получили по 2 инъекции диклофенака по 75 мг, в дальнейшем – 3 раза в сутки принимали его по 50 мг 3 раза в сутки внутрь. Курс лечения составил 2 недели. К концу периода наблюдения в группе кетопрофена у 75% пациентов интенсивность боли уменьшилась до умеренной или слабой, а у 25% она полностью купировалась. В группе диклофенака результаты лечения были скромнее: сильная боль сохранялась у 3%, умеренная или слабая – у 87%, а отсутствие боли было отмечено лишь у 10% пациентов. При этом 72% больных, получавших кетопрофен, оценили его переносимость как «хорошую или отличную»; такую оценку диклофенаку дали лишь 50% пациентов [36] (рис. 1).

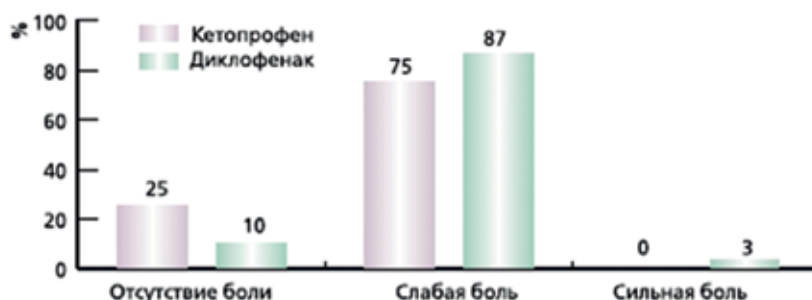
Помимо экстренного обезболивания кетопрофен оказался очень удобным и эффективным средством длительного контроля боли у пациентов, страдающих хроническими заболеваниями опорно-двигательного аппарата. Важным доказательством терапевтических достоинств



кетопрофена при хронической ревматической патологии служит европейское проспективное открытое исследование, охватившее около 20 тыс. человек с различной мышечно-суставной патологией, в основном ОА. Через месяц более 70% пациентов, принимавших кетопрофен в дозе 200 мг/сут, отметили хороший или превосходный результат лечения; при этом ЖКТ-осложнения суммарно возникли у 13,5%, а язвы и кровотечения – всего у 0,03% [37].

Работа М. Schattenkirchner и соавт. показала хорошую переносимость кетопрофена при длительном использовании. В этом исследовании 823 больных ОА и ревматоидным артритом получали кетопрофен в течение года. На фоне лечения осложнения со стороны ЖКТ возникли у 28% пациентов (лишь у 1,7% серьезные), а со стороны CCC – у 3,2%, что относительно немного с учетом преимущественно пожилого возраста пациентов и тяжелого коморбидного фона [38].

Удачные результаты были получены при длительном использовании кетопрофена больными анкилозирующим спондилоартритом (АС). Эта нозологическая форма характеризуется интенсивными болями в позвоночнике воспалительного характера, и НПВС здесь играют роль основного терапевтического агента, позволяющего контролировать клинические проявления болезни. В исследовании М. Dougados и соавт. кетопрофен был препаратом сравнения для представителя коксибов – целекоксиба: в течение 6 недель 246 пациентов, страдающих АС, принимали целекоксиб 200 мг, кетопрофен 200 мг или плацебо. Согласно полученным данным, четкой разницы в обезболивающем действии обоих НПВС не было и оба препарата существенно превосходили плацебо. Особый интерес здесь представляет влияние активной терапии на такие симптомы, как ночная боль и утренняя скованность, поскольку они в большей степени отражают противовоспалительный эффект. Действие кетопрофена и целекоксиба практически не различалось: уменьшение ночных болей составило в среднем



**Рисунок 1.** Сравнение анальгетического эффекта кетопрофена и диклофенака у пациентов с острыми травмами и острой ревматической патологией ( $n = 180$ ; динамика симптомов через 15 дней после начала лечения) [36]

21 и 27 мм ВАШ (в группе плацебо увеличилось на 13 мм), утренняя скованность уменьшилась на 16 и 17 минут (в группе плацебо не изменилась). Таким образом, кетопрофен оказывает четкое противовоспалительное действие при болезни Бехтерева. Самое интересное, что число осложнений со стороны ЖКТ на фоне приема высокоселективного ЦОГ-2-ингибитора целекоксиба и кетопрофена не различалось – они были отмечены у 13 и 14% больных (8% на плацебо) [39]. Новым и весьма серьезным подтверждением эффективности кетопрофена стала работа итальянских ученых F. Atzeni и соавт., представленная на ежегодном конгрессе Американской коллегии ревматологов (ACR – American College of Rheumatology), прошедшем в ноябре 2012 г. в Чикаго. Исследователи провели мета-анализ РКИ, в которых сравнивали обезболивающее действие кетопрофена 50–200 мг/сут с ибупрофеном 600–1800 мг/сут или диклофенаком 75–100 мг/сут. В мировой литературе им удалось найти 13 исследований такого рода: 8 сравнений с ибупрофеном и 5 – с диклофенаком, суммарно – 898 участников. Препараты назначали больным ревматоидным артритом, ОА, АС, БНЧС и пациентам, страдающим болью в плече. Согласно полученным результатам, кетопрофен демонстрировал статистически достоверное превосходство над препаратами сравнения в 9 из 13 РКИ. При этом вероятность достижения благоприятного эффекта при применении кетопрофена была почти в 2 раза выше ( $ОИШ = 0,459; 0,33–0,58; p = 0,000$ ) [40].

Говоря о безопасности кетопро-

фена, нельзя обойти вниманием тот факт, что ряд эпидемиологических исследований и их мета-анализ демонстрируют существенный риск ЖКТ-осложнений на фоне приема кетопрофена. В частности, это было продемонстрировано в известной работе D. Henry и соавт., выполненной в начале 1990-х гг.

Авторы провели мета-анализ 7 исследований, в которых оценивалась сравнительная частота желудочно-кишечных кровотечений для кетопрофена. Согласно полученным результатам, ОР при использовании этого препарата по сравнению с диклофенаком оказался существенно выше [41].

Современные данные также подтверждают высокий риск ЖКТ-осложнений при использовании кетопрофена. В конце минувшего года была опубликована работа J. Castellsague и соавт., проводивших мета-анализ 28 эпидемиологических исследований, выполненных с января 1980 по май 2011 г. и оценивавших развитие ЖКТ-осложнений при использовании различных НПВС. Согласно полученным результатам, наименьший ОР был отмечен для целекоксиба (1,45) и ацеклофенака (1,4); умеренный – при использовании ибупрофена (1,84). Существенно выше опасность была при использовании диклофенака (3,34), мелоксикама (3,47) и нимесулида (3,83). Кетопрофен вошел в «тройку» препаратов, демонстрирующих наибольший риск, – 3,92, напроксен – 4,1 и индометацин – 4,14 [42].

С другой стороны, одно из наиболее крупных европейских популяционных исследований, прове-

денных в последние годы, показало для кетопрофена относительно низкий риск развития серьезных ЖКТ-осложнений. Это работа финских ученых А. Helin-Salmivaara и соавт., основанная на оценке причин развития 9 191 случая кровотечений, язв и перфораций, отмеченных в Финляндии с 2000 по 2004 г. Контроль составили 41 780 лиц, сопоставимых по полу и возрасту. Согласно полученным результатам, вероятность развития ЖКТ-осложнений при использовании кетопрофена была ниже, чем диклофенака: ОШ – 3,7 и 4,2 соответственно. Любопытно, что кетопрофен демонстрировал аналогичный или даже меньший, чем селективные НПВС (кроме целекоксиба), риск развития патологии ЖКТ. Так, ОШ для мелоксикама, нимесулида и эторикоксиба составил соответственно 3,4; 4,0 и 4,4 [43].

Следует отметить, что в России накоплен большой собственный опыт применения кетопрофена. В частности, в нашей стране был проведен ряд клинических исследований, результаты которых показали не только хороший терапевтический потенциал этого препарата, но и низкую частоту серьезных осложнений [44-48].

Среди них следует выделить работу Л.Б. Лазебника и соавт., в которой проводилось 3-месячное сравнение безопасности четырех НПВС: лорноксикама, нимесулида, целекоксиба и кетопрофена, для 132 больных ОА. Основным достоинством этой работы стало сопоставление и ЖКТ (по данным эндоскопического контроля), и кардиоваскулярной безопасности (по данным суточного мониторирования артериального давления). Согласно полученным результатам, кетопрофен демонстрировал превосходную переносимость. Так, число эрозивно-язвенных изменений при использовании лорноксикама составило 66% (!), нимесулида – 13,5%, кетопрофена – 13,0%, целекоксиба – 8,3%. Дестабилизация артериальной гипертензии (> 130/90 мм рт. ст.) была отмечена лишь у 2% больных, получавших кетопрофен. Столь же благоприятной оказалась переносимость целекокси-

ба – артериальная гипертензия возникла лишь у 3% пациентов. В отношении лорноксикама и нимесулида ситуация оказалась совсем иной – у пациентов, принимавших эти препараты, дестабилизация артериальной гипертензии была отмечена у 11 и 13% соответственно [48]. Работа Л.Б. Лазебника демонстрирует одно из наиболее ценных преимуществ кетопрофена, которому в последнее время придается столь большое значение, – относительно низкий риск осложнений со стороны ССС.

Связь между приемом кетопрофена и кардиоваскулярными катастрофами определялась в нескольких масштабных эпидемиологических исследованиях, проведенных учеными разных стран. Так, низкий риск развития инфаркта миокарда при использовании кетопрофена был показан американскими учеными G. Singh и соавт., для своего анализа использовавшими одну из крупнейших компьютерных систем США – California Medical Database. Проанализировав причины 15 343 эпизодов инфаркта миокарда (61 372 лица составили соответствующий контроль), авторы сопоставили частоту развития этого опасного осложнения для лиц, принимавших наиболее популярные НПВС. Согласно полученным результатам, кетопрофен ассоциировался с наименьшим риском инфаркта миокарда (ОШ = 0,88) – даже по сравнению с напроксеном (ОШ = 1,08), который традиционно считается наиболее безопасным в отношении ССС препаратом группы НПВС [49].

Близкие результаты были получены в эпидемиологическом исследовании М. Solomon и соавт. Эти ученые сравнили использование различных НПВС 4 425 больными, у которых развился инфаркт миокарда, и 17 700 лицами без данного осложнения, основываясь на данных медицинской системы штата Нью-Джерси, США. Согласно полученным данным, разницы по приему кетопрофена в этих группах не было: его получали 53 больных, у которых наблюдались кардиоваскулярные осложнения (1,2%), и 190 лиц группы контроля (1,1%). Таким образом,

использование кетопрофена, по данным этого исследования, не повышало риска развития кардиоваскулярных катастроф [50].

Подтверждают низкий кардиоваскулярный риск кетопрофена и результаты популяционного исследования финских ученых А. Helin-Salmivaara и соавт. Их работа была основана на сопоставлении данных о приеме НПВС 33 309 лицами, перенесшими острый инфаркт миокарда, и 138 949 здоровыми людьми. Оказалось, что прием кетопрофена фактически не увеличивал опасности развития кардиоваскулярных катастроф (ОШ = 1,11). Соответствующий уровень риска для многих других популярных НПВС был существенно выше – так, он составил для диклофенака 1,35, для мелоксикама – 1,25 и для нимесулида – 1,69 [51] (рис. 2).

Следует отметить, что пристальное внимание, которое медицинское сообщество уделяет в последние годы проблемам безопасности НПВС, существенно повысило интерес к использованию локальных форм этих препаратов. С одной стороны, это связано с успехами в разработке новых трансдермальных систем, позволяющих существенно увеличивать проникновение действующей субстанции в глубину мягких тканей при накожном нанесении, тем самым повышая и результативность лечения. С другой стороны, опасность развития системных осложнений при использовании локальных форм НПВС сводится к минимуму. Это позволяет использовать их даже в той ситуации, когда высокий риск осложнений со стороны ЖКТ и ССС становится непреодолимым препятствием к системному применению НПВС [52, 53]. Кетопрофен в плане локального применения весьма перспективен. Его липофильная небольшая молекула достаточно легко проникает через кожные покровы, обеспечивая терапевтическую концентрацию действующего вещества в пораженных областях человеческого тела. По мнению экспертов, фармакологические особенности кетопрофена, используемого в качестве действующего начала местных обе-



зболивающих препаратов, определяет его преимущество по сравнению с другими НПВС [54-56].

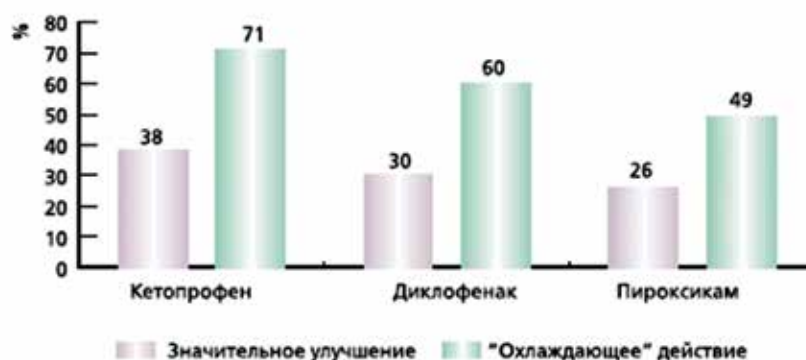
Четким доказательством эффективности локальной формы кетопрофена стало масштабное британское рандомизированное исследование R. Patel и соавт. В ходе этой работы 1 575 больных с острой травмой мягких тканей (вывихи, ушибы, перенапряжение мышц и др.) 3 раза в сутки на протяжении 5 дней получали гелевые формы кетопрофена (2,5%), диклофенака (1%) или пироксикама (0,5%). Согласно полученным результатам, кетопрофен достоверно превзошел препараты контроля: так, «значительное улучшение» отметили 38, 30 и 26% больных соответственно. Аналогично большая часть больных, получавших кетопрофен, отметили «охлаждающий» эффект геля по сравнению с контрольными средствами: 71, 60 и 49% соответственно. Переносимость геля кетопрофена, по мнению авторов исследования, оказалась «превосходной» [57] (рис. 3).

Другим примером успешного использования локальной формы кетопрофена является работа F. Esparza и соавт. В ходе этого исследования 223 пациента, перенесших острую спортивную травму, в течение 7 дней локально (в области повреждения мягких тканей) наносили трансдермальное средство с кетопрофеном или гель диклофенака. Через неделю число пациентов, у которых боль отсутствовала, получавших кетопрофен, составило 64%, в то время как в контрольной группе – только 46% ( $p = 0,001$ ) [58]. Российский опыт использования локальных форм кетопрофена (в частности, Кетонала геля), также подтверждает хороший анальгетический и противовоспалительный потенциал этой лекарственной формы [59, 60].

В заключение следует отметить, что кетопрофен – удобный и эффективный анальгетик, который может с успехом использоваться как для купирования острой, так и для длительного контроля хронической боли. Благоприятные фармакологические свойства этого препарата определяют его преимущества



**Рисунок 2.** Прием НПВС и риск развития инфаркта миокарда (данные популяционного исследования, выполненного в Финляндии: 33 309 больных инфарктом миокарда, 138 949 – контроль) [51]



**Рисунок 3.** Сравнение эффективности геля кетопрофена, диклофенака и пироксикама у пациентов с острыми травмами и острой ревматической патологией ( $n = 1575$ , наружное нанесение 3 раза в сутки, курс лечения – 5 дней) [36]

по сравнению с другими популярными НПВС, в частности диклофенаком при ургентном обезболивании, когда быстрота облегчения страданий имеет принципиальное значение. Наличие в арсенале врача полного спектра лекарственных форм существенно облегчает индивидуальный выбор стратегии обезболивающей терапии в конкретной клинической ситуации. Так, в некоторых случаях для получения максимально быстрого эффекта в дебюте терапии может быть оправданно применение парентеральных форм кетопрофена с последующим быстрым переходом на пероральный прием, а при его невозможности – на использование ректальных свечей.

Системное применение кетопрофена может сочетаться с его локальным нанесением в виде геля. Локальные формы могут являться единственным возможным методом проведения терапии кетопрофеном в том случае, если его системное применение невозможно из-за высокого

риска классспецифических побочных эффектов.

Конечно, кетопрофен не лишен недостатков; главный из них, свойственный всем «традиционным» НПВС, – возможность развития патологии ЖКТ. Однако тщательный учет факторов риска и профилактическое назначение ингибиторов протонной помпы позволяют существенно уменьшать опасность развития серьезных осложнений со стороны верхних отделов ЖКТ при использовании этого препарата.

Главное достоинство кетопрофена – низкий риск кардиоваскулярных осложнений; это преимущество определяет возможность применения этого препарата (конечно, при соблюдении осторожности и должного контроля) пациентами с сопутствующей патологией ССС, которые, к сожалению, составляют большинство лиц, нуждающихся в эффективном обезболивании.

Список литературы находится в редакции

# Оценка риска развития тромбоза глубоких вен и тромбоэмболии легочных артерий как основа для оказания квалифицированной помощи стационарным больным

Бенберин В.В., Сугралиев А.Б., Ахетов А.А., Танбаева Г.З., Актаева Ш.С., Рейнгольд Н.А., Жармухамбетов Е.А., Куанышбеков А.С., Руденко С.В.

Центральная клиническая больница Медицинского Центра Управления Делами Президента РК, г. Астана  
Участники международного регистра: Карипжанова А.З., Турабаев К.С., Казарина Л.Н., Кусымжанова Ж.М., Иванова Л.В., Жотабаев А.Н., Спатаева Г.Д., Кездыкбаева З.Г.

**Тромбоз глубоких вен (ТГВ) и тромбоэмболия легочных артерий (ТЭЛА), вместе их называют венозной тромбоэмболией (ВТЭ), являются серьезным и довольно частым осложнением у больных, которые поступают на стационарное лечение. Установлено, что различные медицинские вмешательства, такие как хирургические операции, установление периферических и центральных венозных катетеров, а также соблюдение строгого постельного режима из-за тяжести состояния являются основными факторами риска развития ВТЭ. В рекомендациях АССР 2012 года подчеркивается важность использования общепризнанных индивидуальных моделей оценки риска (МОР) ВТЭ, а именно шкалы Caprini и Rogers. Эксперты подчеркивают целесообразность применения новых оральных антикоагулянтов (НОАК) для некоторых категорий больных после больших ортопедических вмешательств, в частности, предпочтительного использования дабигатрана. Поэтому нами были внесены НОАК в раздел режим профилактики МОР после анализа соответствующих публикаций в литературе, так как указанные препараты зарегистрированы в РК и доступны в клинике.**

Согласно данным, ежегодно в США приблизительно 2 миллиона больных заболевают ТГВ, и примерно у 600 000 из них развивается ТЭЛА, которая является фатальной у 200 000 пациентов [1-3]. У половины больных с ТЭЛА, т.е. 300 000 пациентов, развивается легочная гипертензия (ЛГ). Приблизительно у 800 000 пациентов развивается посттромботический синдром (ПТС). При этом у 7% – в тяжелой форме с инвалидизацией на всю жизнь [4].

Важно подчеркнуть, что у 50% пациентов заболевание протекает

в «бессимптомной» форме, т.е. у 1 миллиона из 2 миллионов больных. Поэтому, нередко первым проявлением ВТЭ является фатальная ТЭЛА (5). Установлено, что у одного из 20-ти госпитализированных в стационары пациентов развивается фатальная ТЭЛА при отсутствии соответствующей профилактики [6].

Другим серьезным осложнением ТГВ является развитие тромбоэмболического инсульта [7]. Кусок тромба из глубоких вен нижних конечностей может застрять в правом предсердии, что приводит к его расширению.

Если пациент является одним из 25 или 30% больных с нефункционирующим овальным окном, наличие тромба способствует повышению давления в полости правого предсердия и его дилатации, что, в конечном счете, может привести к раскрытию овального окна с последующей миграцией тромба через левое предсердие в мозг с развитием инсульта [6]. Диагностировать такое состояние является сложной задачей, так как после миграции тромба в мозг правое предсердие восстанавливает свой нормальный размер и овальное окно находится в



закрытом состоянии. Более того, когда тромб полностью отрывается из вен нижней конечности, ультразвуковое исследование не обнаруживает каких-либо остаточных изменений, и создается ложное представление, что у больного ничего не было [8].

В таблице 1 представлены основные возможные клинические проявления ВТЭ, которые не являются специфичными только для данного заболевания. Как видно из таблицы 1, клиническая симптоматика в виде отечности нижних конечностей, нарушения дыхания и падения АД с фатальными последствиями после проведения хирургических вмешательств указывает на возможность ВТЭ. Поэтому во избежание фатальных и нефатальных осложнений ВТЭ необходимо более детальное обследование всех больных на возможность ТГВ и ТЭЛА после оперативных вмешательств.

Следует подчеркнуть важность длительного наблюдения за больными, так как в большинстве случаев ТГВ развивается через несколько недель или после выписки из больницы. При этом повторная госпитализация бывает нередко со смертельным исходом.

При более благоприятном течении ВТЭ требуется длительное амбулаторное лечение с применением антикоагулянтов, что представляет сложную задачу для врачей хирургического профиля. Многие врачи считают, что инсульты и другие состояния после проведения успешной операции не связаны с тромботическим осложнением. Поэтому можно не удивляться ошибочному утверждению, бытующему среди врачей, об отсутствии проблемы ВТЭ в клинической практике. Следовательно, необходимо проводить постоянную образовательную программу в интерактивной форме, анализировать деятельность врачей, направленную на выявление больных с ВТЭ в клинике, а также участвовать в меж-

Таблица 1. Возможные клинические проявления ВТЭ включают состояния, требующие дальнейшего обследования для установления причин заболевания

Симптоматика
Боль в ногах
Увеличение чувствительности в ногах
Отеки ног
Боль в грудной клетке
Одышка
Транзиторная ортостатическая гипотензия
Транзиторная гипоксемия
Необъяснимое снижение уровня общего сознания
Подозрение на прием наркотиков
Подозрение на возможность послеоперационного инфаркта миокарда
Послеоперационная пневмония
Необъяснимая внезапная смерть
Необъяснимый сердечно-сосудистый коллапс
Послеоперационная смерть без вскрытия
Важно:
Как минимум 90-дневное активное наблюдение и амбулаторное лечение ВТЭ
5-летнее наблюдение для обнаружения посттромботического синдрома



Рисунок 1. Сертификат признания успешного внедрения программы борьбы с ВТЭ в больнице, подписанный профессором Samata M.M.

дународных регистрах. Наши результаты показали действительную пользу подобного рода программ. Благодаря такому подходу мы стали оправданно больше проводить УЗИ исследование вен нижних конечностей, эхокардиографическое исследование на предмет выявления дисфункции правого желудочка и легочной

гипертензии, анализ крови на Д-димер. Это отразилось на увеличении количества диагностированных больных с ВТЭ в клинике и проведении эффективной и безопасной терапии. Подобное достижение больницы было признано независимым экспертом, одним из ведущих специалистов в мире по изучению тромбозов

профессором Samama M.M. из клиники Парижа, профессором Salameh P. из Ливанского медицинского университета после представления статистического отчета в рамках международного регистра (рис. 1).

### Оценка риска

Адекватная профилактика тромбозов для терапевтических и хирургических больных – это сложная задача, так как применение мощных антикоагулянтов увеличивает риск кровотечений. Американская коллегия грудных специалистов (АССР) по анти-тромботической и тромболитической терапии регулярно публикует практические рекомендации после получения результатов новых исследований [1-3]. АССР еще раз подчеркивает важность оценки риска развития ВТЭ и указывает на необходимость использования валидированных индивидуальных моделей оценки риска (МОР), а именно, шкал **Caprini** и **Rogers** [3]. Согласно рекомендациям, всех больных, поступающих в стационары, можно условно разделить на 4 категории риска развития ВТЭ в зависимости от типа хирургического вмешательства, возраста и наличия дополнительных факторов риска (табл. 2).

Некоторые полагают, что такой подход создает определенные пробелы во внедрении профилактики и в оценке степени риска. В некоторых случаях фак-

торы риска ВТЭ так многочисленны, что усложняют выбор качественной профилактики [10]. Тем не менее, мы считаем, что необходимо выявлять все существующие факторы риска ВТЭ у пациента. Профилактику ВТЭ нужно проводить индивидуально, только на основании результатов подробного анализа полученных данных. Если при оценке риска ВТЭ не учитывается существующий у пациента конкретный фактор, можно считать, что риск развития тромбоза оценен недолжным образом. Если больной набирает при оценке большое количество баллов, считается, что он находится в зоне очень высокого риска развития ВТЭ. Необходимо отметить, что лишь некоторые показатели из МОР по **Caprini** не были подтверждены в рамках строгих клинических исследований, тем не менее, данная МОР является самым эффективным и надежным инструментом для определения степени развития ВТЭ.

Необходимо также учитывать тот факт, что некоторые пациенты отказываются от общепринятых инъекционных методов профилактики низкомолекулярными гепаринами (НМГ) и прерывистой пневматической компрессии (ППК). Для таких больных, согласно новым рекомендациям АССР, целесообразно применение новых оральных антикоагулянтов (НОАК), в частности, указывается на предпочтительное использо-

вание дабигатрана после больших ортопедических вмешательств. Ривароксiban и другие НОАК могут быть рекомендованы для профилактики ВТЭ только при отсутствии дабигатрана [3].

### Интерпретация моделей оценки риска (МОР)

В последних рекомендациях АССР при стратификации риска развития ВТЭ и выборе соответствующей профилактики подчеркивается необходимость использования утвержденной модели оценки риска (МОР) **Caprini** [1-3, 9, 11]. Данная модель представлена в двух страницах, на первой странице необходимо провести количественную оценку факторов риска и по сумме полученных баллов можно определить степень риска ВТЭ для больного. На второй странице представлены соответствующие режимы профилактики, основанные на количественной оценке рисков, а также потенциальные опасности при применении антикоагулянтов и механической профилактики (таблицы 3-5) [9].

МОР по **Caprini** была разработана после публикации седьмой версии АССР и не обновлялась после появления последних обновленных вариантов рекомендаций и сейчас, согласно переписке с авторами, находится в процессе обновления. Поэтому на основании анализа литературных данных, нами в некоторой степени модифицирована МОР **Caprini**

Таблица 2. Категории риска и соответствующий режим профилактики ВТЭ

Общий показатель риска	Частота тромбоза глубоких вен	Уровень риска	Режим профилактики
0-1	меньше 10%	низкий риск	Специальных мер не требуется. Ранняя активизация
2	10-20%	умеренный риск	КТ или ППК или НГНД, или НМГ
3-4	20-40%	высокий риск	ППК или НГНД, монотерапия НМГ или в комбинации с КТ или ППК
5 и более	40-80% с 1-5% смертностью	крайне высокий риск	Фармакологическая: НГНД, НМГ, Варфарин, ингибитор Ха или НОАК в комбинации с КТ или ППК



(табл. 3). Как видно из таблицы 3, для стратификации риска используется гибридный подход, основанный на научно обоснованных и согласованных рекомендациях, где логическая оценка также зависит от опыта врача, который проводит оценку. Подобная оценка выбрана потому, что

такой подход используется врачами при работе с пациентами. В данной модели также учтены случаи, когда нет доказательств 1-го уровня из-за отсутствия результатов исследований, так как подобные больные были исключены из рандомизированных исследований ввиду определенных

причин, однако они нуждаются в профилактике. В таких случаях практическому врачу при оценке рисков развития ВТЭ и принятии решения по профилактике необходимо правильно использовать результаты последних исследований, логическое мышление и клинический опыт [12].

Таблица 3. Модель оценки риска тромбоза по Caprini

1-9

Оценка риска тромбоза

ЦКБ МЦ УД ПРК

Ф.И.О. пациента: \_\_\_\_\_ Возраст: \_\_\_\_\_ Пол: \_\_\_\_\_ Вес: \_\_\_\_\_ кг

Отметьте соответствующие пункты

Каждому фактору риска соответствует 1 балл	Каждому фактору риска соответствует 2 балла
<ul style="list-style-type: none"> <li><input type="checkbox"/> Возраст 41-60 лет</li> <li><input type="checkbox"/> Запланирована несложная операция</li> <li><input type="checkbox"/> Сложные операции в анамнезе (&lt; 1мес)</li> <li><input type="checkbox"/> Варикозное расширение вен н/к</li> <li><input type="checkbox"/> Перенесенные воспалительные заболевания кишечника</li> <li><input type="checkbox"/> Отеки ног (в настоящий момент)</li> <li><input type="checkbox"/> Ожирение (ИМТ &gt; 25 кг/м<sup>2</sup>)</li> <li><input type="checkbox"/> Острый инфаркт миокарда</li> <li><input type="checkbox"/> Застойная НК (&lt; 1 месяца)</li> <li><input type="checkbox"/> Сепсис ((&lt; 1 месяца)</li> <li><input type="checkbox"/> Тяжелые заболевания легких, включая пневмонию ((&lt; 1 месяца)</li> <li><input type="checkbox"/> Нарушение легочных функций (ХОБЛ)</li> <li><input type="checkbox"/> Постельный режим</li> <li><input type="checkbox"/> Другие факторы риска _____</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li><input type="checkbox"/> Возраст 60-74 лет</li> <li><input type="checkbox"/> Артроскопические вмешательства</li> <li><input type="checkbox"/> Злокачественные опухоли (в настоящее время или в анамнезе)</li> <li><input type="checkbox"/> Сложная операция (&gt; 45 минут)</li> <li><input type="checkbox"/> Лапароскопическая операция (&gt; 45 минут)</li> <li><input type="checkbox"/> Длительный постельный режим (&gt; 72 ч)</li> <li><input type="checkbox"/> Гипсовая иммобилизация (&lt; 1 месяца)</li> <li><input type="checkbox"/> Наличие центральных венозных катетеров</li> </ul>
<p>Каждому фактору риска соответствует 3 балла</p> <ul style="list-style-type: none"> <li><input type="checkbox"/> Возраст 75 лет и более</li> <li><input type="checkbox"/> Перенесенный ранее ТГВ или ТЭЛА</li> <li><input type="checkbox"/> <b>Тромботические осложнения в семейном анамнезе*</b></li> <li><input type="checkbox"/> Наличие фактора Лейдена V</li> <li><input type="checkbox"/> Наличие протромбина 20210A</li> <li><input type="checkbox"/> Повышенный уровень гомоцистеина плазмы крови</li> <li><input type="checkbox"/> Наличие волчаночного антикоагулянта</li> <li><input type="checkbox"/> Повышенный уровень антител к кардиолипину</li> <li><input type="checkbox"/> Тромбоцитопения на фоне гепаринотерапии</li> <li><input type="checkbox"/> Другие врожденные или приобретенные гемофилии</li> </ul> <p>Если присутствует: Указать тип _____</p> <p><b>*Этот фактор риска чаще всего не учитывается, что является ошибкой.</b></p>	<p>Каждому фактору риска соответствует 5 баллов</p> <ul style="list-style-type: none"> <li><input type="checkbox"/> Сложные операции на суставах нижних конечностей</li> <li><input type="checkbox"/> Переломы бедренной кости, костей таза или голени (меньше 1 месяца назад)</li> <li><input type="checkbox"/> Инсульт (меньше 1 месяца назад)</li> <li><input type="checkbox"/> Политравма (меньше 1 месяца назад)</li> <li><input type="checkbox"/> Травма спинного мозга (паралич) (меньше 1 месяца назад)</li> </ul>
	<p style="background-color: #d8bfd8; padding: 2px;">Только для женщин (каждый фактор риска соответствует 1 баллу)</p> <ul style="list-style-type: none"> <li><input type="checkbox"/> Прием пероральных контрацептивов или заместительная гормональная терапия</li> <li><input type="checkbox"/> Беременность и послеродовой период (менее 1 месяца после родов)</li> <li><input type="checkbox"/> Наличие в анамнезе замершей беременности, спонтанных аборт (3 и более), преждевременных родов на фоне токсикоза, а также рождения недоношенного ребенка</li> </ul>

Общий показатель риска

Таблица 4. Режим профилактики

Общий показатель риска	Частота тромбоза глубоких вен	Уровень риска	Режим профилактики	Сокращения
0-1	меньше 10%	низкий риск	Специальных мер не требуется. Ранняя активизация	КТ: компрессионный трикотаж ППК: перемежающаяся пневматическая компрессия НГНД: Нефракционированный гепарин в низкой дозе НМГ: Низкомолекулярный гепарин
2	10-20%	умеренный риск	НГНД (каждые 12 ч), НМГ (до 3400 МЕ/сутки) †, КТ или ППК	
3-4	20-40%	высокий риск	НГНД (каждые 8 ч), НМГ (больше 3400 МЕ/сутки), † ППК	
5 и более	40-80%	крайне высокий риск	НМГ (больше 3400 МЕ/сутки) †; фондапаринукс (ортопедия) †; Дабигатран 110мг через 4 часа после операции, затем 220мг/сутки, Ривароксабан 10 мг/сут †, †, варфарин, МНО 2-3 (ортопедия) или ППК/КТ + НГНД/НМГ/Аспирин †	

При наличии эпидурального катетера первая доза антикоагулянта должна вводиться не ранее 8 часов, при применении дабигатрана не менее 4ч после удаления катетера во избежание паралича из-за спинальной гематомы.

Примечание: † См. рекомендации производителя по дозировке препарата.

### Клинический пример

Мужчина 62 лет с патологическим ожирением, которому требуется проведение артроскопической операции на левом коленном суставе. В анамнезе ТГВ после холецистэктомии 20 лет назад, 4 года назад была проведена успешная хирургическая операция по поводу рака простаты. Общее количество баллов у данного пациента с помощью нашей модели по таблице 3 составляет 9 и включает в себя по 2 балла за предстоящую артроскопическую операцию, наличие рака в анамнезе и возраст старше 60 лет, и 3 балла за ТГВ в анамнезе [13]. Мы решили специально обсудить данный случай, так как для подобных больных не существуют конкретных клинических рекомендаций из-за отсутствия результатов клинических исследований. Согласно рекомендации АССР, не рекомендуется проведение профилактики ВТЭ несмотря на дополнительные факторы риска при проведении артроскопической операции, если больной активный и не находится на постельном режиме. Кроме того, в рекомендациях нет конкретной информации в отношении интен-

сивности и продолжительности профилактики для пациентов, перенесших ТГВ и оперированных по поводу некоторых форм рака. Это связано с тем, что согласованные рекомендации составляются на основании клинических испытаний. Из таких исследований, как правило, исключаются больные, подобные нашему конкретному пациенту с венозным тромбозом в анамнезе. В таком случае возникает вопрос, какой риск у данного пациента, и какая профилактика необходима для этого больного. Согласно МОР по **Caprini** общее количество баллов составляет 9, следовательно, больной согласно рекомендациям АССР с 5 ФР находится в группе очень высокого риска и имеет от 40 до 80% вероятности развития венозного тромбоза с 5% смертностью [1-3]. Таким образом, данный клинический пример показывает практическую целесообразность применения МОР для оценки риска развития ВТЭ, так как мы могли упустить у конкретного больного важные факторы из анамнеза, которые не отражены в главе по профилактике в рекомендациях АССР.

### Продолжительность профилактики

Больные, перенесшие ортопедические вмешательства по поводу замены коленных или тазобедренных суставов, относятся к категории пациентов очень высокого риска развития ВТЭ. Результаты последних клинических исследований показали, что применение НОАК (дабигатрана и ривароксабана) в течение 35 дней не уступает по эффективности парентеральному использованию эноксапарина НМГ в дозе 40 мг 1 раз в сутки, даже имеется тенденция к превосходству, но с некоторым увеличением риска кровотечения у ривароксабана [14, 15]. Если использовать МОР по **Caprini** у ортопедических больных, то им необходимо присвоить 5 баллов только за ортопедическую операцию, поэтому такие больные относятся к категории очень высокого риска и нуждаются в профилактике ВТЭ с помощью НМГ, или антагониста Ха фактора, или НОАК, или варфарина в течение 35 дней. Если больной отказывается от применения инъекционных антикоагулянтов, необходимо рекомендовать пероральный прием дабигатрана



## В ПОМОЩЬ ПРАКТИЧЕСКОМУ ВРАЧУ

Таблица 5. Противопоказания для профилактики (Необходимо отметить соответствующие пункты)

<b>Антикоагулянты: факторы, повышающие риск кровотечений</b>	
<input type="checkbox"/>	Есть ли у пациента кровотечение в настоящий момент?
<input type="checkbox"/>	Гепариновая тромбоцитопения в момент обследования или в анамнезе
<input type="checkbox"/>	Число тромбоцитов ниже 100000/мкл
<input type="checkbox"/>	Прием пероральных антикоагулянтов, антитромбоцитарных средств (например, НПВС, клопидогреля, тикагрелора, прасургеля, салицилатов)
<input type="checkbox"/>	Нарушенный клиренс креатинина. Указать значение: _____
Если отмечен хотя бы один пункт, возможно больному не следует рекомендовать антикоагулянтную терапию, очевидно необходимо выбрать иной режим профилактики.	
<b>Пережимающаяся пневматическая компрессия (ППК)</b>	
<input type="checkbox"/>	Наличие выраженного атеросклероза артерий нижних конечностей
<input type="checkbox"/>	Наличие ХСН
<input type="checkbox"/>	Наличие поверхностного или глубокого тромбоза вен нижних конечностей
Если отмечен хотя бы один пункт, ППК использовать не следует – необходимо выбрать иной режим профилактики.	

Составлено на базе модели Caprini JA, Arcelus JI и соавт. State-of-the-art venous thromboembolism prophylaxis. Scope. 2001;8:228-240.

† См. рекомендации производителя по дозировке препарата.

**Библиография:** 1. Guyatt GH, Akl EA, Crowther M et al. MD : Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th edition. Chest 2012; 141(2)(Suppl):7S-47S. 2. Nicolaides AN. Prevention of venous thromboembolism. International Consensus Statement Guidelines compiled in accordance with the scientific evidence. J Vasc Br. 2002;1:133-170. 3. Caprini JA, Arcelus JI, et al. State-of-the-art venous thromboembolism prophylaxis. Scope. 2001;8:228-240. 4. Oger E. Incidence of venous thromboembolism: a community-based study in Western France. EPI-GETBP Study Group. Groupe d'Etude de la Thrombose de Bretagne Occidentale. Thromb Haemost. 2000;83:657-660. 5. Turpie AG, Bauer KA, Eriksson BI, Lassen MR. Fondaparinux vs enoxaparin for the prevention of venous thromboembolism in major orthopedic surgery: a meta-analysis of 4 randomized double-blind studies. Arch Intern Med. 2002;162:1833-1840. 6. Ringley CD, Johanning JM, Gruenberg JC, Veverka TJ, Barber KR. Evaluation of pulmonary arterial catheter parameters utilizing intermittent pneumatic compression boots in congestive heart failure. Am Surg. 2002;68:286-289. 7. Morris RJ, Woodcock JP. Effects of supine intermittent compression on arterial inflow to the lower limb. Arch Surg. 2002;137:1269-1273. 8. Eriksson BI, Dahl OE, Huo MH et al. Oral dabigatran versus enoxaparin for thromboprophylaxis after primary total hip arthroplasty (RE-NOVATE II) [Thrombosis and Haemostasis]; 2011;105:1-11. 9. Eriksson BI, Borris LC, Friedman RJ et al. Rivaroxaban versus Enoxaparin for Thromboprophylaxis after Hip Arthroplasty NEJM2008;358:2765-75.

Подпись врача, проводящего обследование: \_\_\_\_\_

Дата: \_\_\_\_\_

в дозе 110 мг через 4 часа после завершения операции, затем со второго дня по 220 мг в течение 35 дней. При его отсутствии рекомендуется прием ривароксабана в дозе 10 мг [3].

Больные, перенесшие абдоминальную операцию по поводу рака, также относятся к группе очень высокого риска. При этом использование НМГ в течение 30 дней достоверно снижает риск развития тромбоза в отличие от больных, которые получали профилактику в течение 7 дней [16]. Если использовать МОР по Caprini, то необходимо сделать следующие расчеты. Больному необходимо присвоить по 2 балла за абдоминальную операцию, рак и возраст старше 60 лет, и общий балл составит 6. Таким образом, необходимо посчитать общее количество баллов у конкретного больного. Если это применить для нашего гипотетического больного, которому необходима артроскопическая хирургия, то паци-

ент бы набрал 9 баллов. В таких случаях мы можем, экстраполируя результаты клинических исследований, рекомендовать больному после вмешательства, как минимум, 30-дневную профилактику НМГ. Подобный режим значительно снижает частоту ТГВ в абдоминальной хирургии у тех пациентов, у которых ожидаемая оценка была бы 6 баллов и выше. При этом частота летальности от всех причин, согласно данным исследований, у пациентов, получавших профилактику в течение 30 дней, составила лишь 0,3%, что является большим прогрессом по сравнению с 5%-смертностью от ТЭЛА в группе больных очень высокого риска, не получавших профилактику согласно рекомендациям согласованных Руководств. Кроме того, подобному больному в случае отказа от инъекции НМГ можно рекомендовать другие альтернативные возможности, которые представлены в таблице 4.

### Личные или семейные истории ВТЭ

Одним из факторов, которые часто не учитываются в оценке общего риска тромбозов, является наличие в персональном или в семейном анамнезе ВТЭ. Установлено, что 56% больных с тромбозом в анамнезе и 42% больных с семейным анамнезом имеют генетическую тромбофилию [17]. Следовательно, необходимо учитывать наличие перенесенного тромбоза в персональном и в семейном анамнезе при проведении больших операций. Таких больных необходимо отнести в группу очень высокого риска ВТЭ [18].

### Акушерский анамнез

Еще одна группа важных факторов риска, которая часто упускается при оценке риска ВТЭ. К этим факторам необходимо отнести состояния, связанные с осложнениями при родах, такие как рождение мертвого или ребенка

с маленьким весом, выкидыши в любом триместре, преждевременные роды с токсоплазмозом. Эти события могут быть клиническим проявлением серьезной тромбофилии, чаще антифосфолипидного синдрома [19-24]. Необходимо также обратить внимание на пациентов с инсультом или инсультом в семейном анамнезе, а также на больных с повышенным уровнем гомоцистеина, которых можно эффективно лечить витаминами [25-27].

### **Длительная профилактика**

Длительная профилактика после оперативных вмешательств является реально эффективной. При этом установлено, что профилактика в течение 4-6 недель с использованием различных антикоагулянтов достоверно снижает развитие венозного тромбоза, особенно, у больных после больших ортопедических вмешательств [28, 29]. При принятии решения о долгосрочной профилактике необходимо учитывать самостоятельную активность пациента. Имеется огромное количество тяжелых больных, которые выписываются из больницы с фистулами, послеоперационными ранами, внутривенными катетерами для дополнительного питания или лечения антибиотиками. Такие пациенты не в состоянии активно передвигаться, и проводят большую часть времени дома в постели, поэтому также нуждаются в длительной профилактике при наличии дополнительных факторов [9].

### **Сравнение эффективности и безопасности**

Одним из наиболее важных моментов, касающихся выбора метода профилактики ВТЭ, является проблема оптимального баланса эффективности и безопасности. Известно, что многие

врачи используют заведомо неадекватную профилактику из-за страха кровотечения, несмотря на очень высокий риск развития тромбоза. Более того, многие хирурги ошибочно считают, что кровотечение – это чисто хирургическая проблема и процесс развития тромбоза после операции находится в руках у Бога.

В связи с этим мы хотим рекомендовать нашим коллегам другую философию. В зависимости от степени риска развития ВТЭ целесообразно использовать усиленную профилактику, что может увеличить риск развития кровотечения. В данном случае увеличение риска кровотечения является оправданным, если принять во внимание последствия фатальной ТЭЛА и инвалидизирующего инсульта. Поэтому необходимо провести предоперационную беседу с пациентами и членами их семей относительно риска и пользы профилактики тромбоза. При этом необходимо реально оценить риск серьезных венозных тромбоэмболических осложнений. Нужно также помнить, что, если у пациента с очень высокой степенью риска развивается кровотечение, то необходимо прекратить использование антикоагулянтов в послеоперационном периоде из-за возможности серьезных последствий.

Важно отметить также время начала антикоагулянтной терапии после удаления эпидурального катетера, так как применение антикоагулянтов на фоне установленного катетера может привести к возникновению спинальной гематомы с развитием паралича нижних конечностей. Согласно информации по применению препаратов, рекомендуется начать прием антикоагулянтов не ранее 6-8 часов после удаления спинального катетера и за 12 часов до его установления. В противном случае риск развития спинальной гематомы очень высокий. Только дабига-

тран можно применять через 4 часа после операции, так как этот препарат является пролекарством и для превращения в активную форму требуется определенное время [14].

Противопоказания для применения профилактической антикоагулянтной терапии представлены в таблице 5. Как видно из таблицы 5, если у больного имели место в анамнезе гепарин-индуцированная тромбоцитопения или исходная тромбоцитопения (меньше 100 000), это является также абсолютным противопоказанием для применения НФГ и НМГ. Применение салицилатов, других нестероидных противовоспалительных препаратов или блокаторов АДФ-рецепторов, таких как клопидогрел, тикагрелор или прасугрель, увеличивает риск кровотечения. В таких случаях необходимо искать другие альтернативные возможности профилактики или отменить указанные препараты во время проведения антикоагулянтной терапии. С другой стороны, наличие тромбоза поверхностных и глубоких вен, ХСН и выраженного стенозирующего атеросклероза нижних конечностей является противопоказанием для применения механической профилактики с помощью ППК (табл. 5) [9].

Поэтому необходимо объяснить всем больным, особенно пациентам очень высокого риска, которые идут на оперативные вмешательства для улучшения качества жизни, риск и пользу подобных операций.

Наш опыт показывает, что детальная индивидуальная оценка риска тромбоза у пациентов с применением модифицированной МОР **Caprini** поможет минимизировать бремя ВТЭ и определить оптимальную продолжительность профилактики.

*Список литературы находится в редакции*

PRA.KZ.2014.05



# Индапамид в лечении артериальной гипертензии – взгляд с позиций доказательной медицины



Соколова Л.Ю.

Институт последипломного образования КазНМУ им. С.Д. Асфендиярова, г. Алматы

**Из всех классов препаратов, используемых в настоящее время при длительном лечении артериальной гипертензии (АГ), диуретики являются одним из самых «старых». Начало их использования в практике врача относится к концу 50-х годов прошлого века. За столь долгий период отношение к данной группе препаратов было неоднозначным – из-за неоптимального профиля безопасности и недостаточной эффективности первых диуретиков, используемых преимущественно в виде монотерапии, а также внедрения большого количества новых антигипертензивных препаратов других классов. В последние два десятилетия терапия, основанная на использовании диуретиков, прочно вошла в практику лечения артериальной гипертензии. Одной из важнейших причин этого следует признать появление более современных тиазидоподобных диуретиков, таких как индапамид.**

По своему механизму действия различные классы диуретиков значительно отличаются и не все могут быть применимы для лечения больных АГ. В настоящее время в Европейских и Американских протоколах по ведению АГ рекомендуется использовать тиазидные и тиазидоподобные диуретики в режимах монотерапии или в комбинации. Это связано с тем, что тиазидные и тиазидоподобные диуретики, в отличие от петлевых, обладают более умеренным диуретическим и натрийуретическим эффектом, усиление диуретического эффекта при увеличении их дозы происходит в очень ограниченном диапазоне (для гидрохлортиазида – 25–100 мг). С другой стороны, у тиазидоподобных диуретиков, таких как индапамид, отмечается собственная вазодилатирующая способность. Тиазидоподобные

диуретики также выгодно отличаются от тиазидовых диуретиков первого поколения тем, что они способны оказывать значительное натрий- и диуретическое действие при любой степени почечной недостаточности.

Как известно, современный антигипертензивный лекарственный препарат должен сочетать в себе, с одной стороны, высокую эффективность по достижению контроля АД в течение суток, а с другой, назначаться только один раз в день (для повышения приверженности больных к лечению АГ). Кроме того, в Европейских кардиологических рекомендациях 2013 г. подчеркивается приоритетность применения при артериальной гипертензии меньших доз препаратов для достижения необходимого уровня АД с целью обеспечения безопасности терапии.

## Отвечают ли современные диуретики данным требованиям?

В ряде исследований при оценке эффективности тиазидных и тиазидоподобных диуретиков было установлено, что их антигипертензивный эффект напрямую зависит от применяемой дозы. Так, при дозе гипотиазида 50–100 мг/сут гипотензивный эффект отмечается у 80–90% больных, при дозе 25 мг – у 60–75%, а при дозе 12,5 мг/сут – только у 50–60% больных. Увеличение дозы гипотиазида сопровождается увеличением натрийуреза и более существенным снижением АД [1]. Механизм действия тиазидных диуретиков заключается в блокаде реабсорбции хлорида натрия клетками дистального извитого канальца, что приводит к уменьшению объема циркулирующей крови, падению сердечного выброса и снижению АД.

Этот механизм снижения АД работает в первые 1–1,5 месяца лечения. В дальнейшем запускается отсроченный гипотензивный механизм за счет снижения общего периферического сопротивления сосудов при уменьшении концентрации натрия и кальция в клетках гладких мышц сосудистой стенки, что и приводит к дилатации сосудов (рис. 1).

Тиазидоподобный диуретик индапамид гораздо меньше влияет на реабсорбцию хлорида натрия, его выраженное гипотензивное действие связано в первую очередь с влиянием на тонус сосудов: доказано, что индапамид оказывает прямое сосудорасширяющее действие за счет блокады кальциевых каналов и активации калиевых каналов, а также стимуляции синтеза простагландинов E2 и I2 – мощных физиологических вазодилаторов. Гипотензивный эффект индапамида лишь частично – на 10%, обусловлен уровнем натрийуреза, в 90% он обусловлен сосудорасширяющим действием [2]. Как и у тиазидовых диуретиков, у индапамида выражен дозозависимый эффект.

В исследованиях, проведенных у здоровых добровольцев, в ответ на разовый прием индапамида в дозе 2,5 мг в форме выпуска с немедленным высвобождением (IR) наблюдалось существенное увеличение натрийуреза [3], при разовом приеме более низких доз в форме IR (0,5 и 1,0 мг) такого эффекта не наблюдалось [4]. В то же время, длительный прием 2,5 мг индапамида IR однократно в сутки пациентами с АГ не оказывал существенного влияния на обмен натрия [5]. Таким образом, суточный объем мочи существенно не изменяется при лечении индапамидом в дозе 2,5 мг/сут, диурез увеличивается до 20% при назначении препарата в дозе 5 мг/сут., вазодилатирующий эффект остается без изменений. Следовательно, по основному механизму действия индапамид является периферическим вазодилатором, который при назначении в высоких дозах способен оказывать диуретическое действие.

Попытки выявить лучший диуретик для лечения АГ предпринимались неоднократно. В 1984 г. J.H. Kreeft и соавт. сопоставили

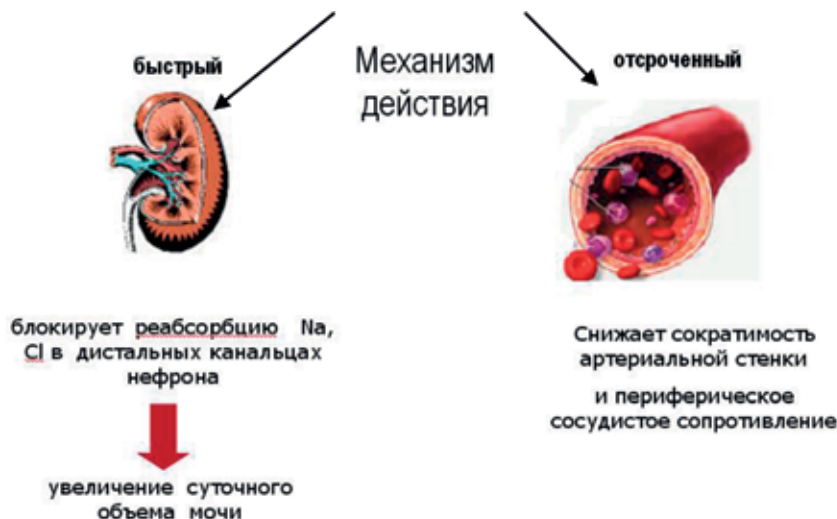


Рисунок 1. Двойной механизм действия тиазидных диуретиков

Таблица 1. Сравнительная характеристика влияния индапамида 1,5 мг, амлодипина, кандесартана на АД

Препарат, мг/сут	Снижение пульсового АД, мм рт. ст		Снижение ДАД, мм рт. ст
	АГ	ИСАГ	ИСАГ
Индапамид 1,5	9,3	17,4	0,5
Амлодипин 5	7,3	13,3	3
Кандесартан 8	-	13,7	2,6

эффективность и переносимость индапамида (2,5 мг/сут) и гидрохлортиазида (50 мг/сут) у больных эссенциальной АГ. После рандомизации пациенты в течение 3 месяцев получали гидрохлортиазид или индапамид. Оба препарата обеспечили сопоставимое снижение систолического и диастолического АД, однако на фоне применения 50 мг гипотиазида чаще отмечались электролитные нарушения.

Антигипертензивная эффективность индапамида сравнивалась с эффективностью и других антигипертензивных средств, например с амлодипином, гидрохлортиазидом, эналаприлом, кандесартаном и т.д.

В двойном слепом плацебо-контролируемом исследовании X-CELLENT (2004), включившем 1758 пациентов в возрасте от 40 до 80 лет с систолической или изолированной систолической АГ (ИСАГ), сравнивалась антигипертензивная эффективность индапамида SR 1,5 мг/сут, антагониста рецепторов ангиотензина II (АРА) кандесартана 8 мг/сут и антаго-

ниста кальция амлодипина 5 мг/сут [6]. Терапия индапамидом SR по сравнению с амлодипином сопровождалась более выраженным снижением пульсового АД (на 9,3 и 7,3 мм рт. ст. соответственно,  $p < 0,01$ ). У больных с ИСАГ ( $n = 388$ ) в группе лечения индапамидом SR по сравнению с амлодипином и кандесартаном также наблюдалось более выраженное снижение пульсового АД (на 17,4; 13,3 и 13,7 мм рт. ст. соответственно) вследствие меньшего влияния на уровень диастолического АД (табл. 1).

В исследовании J.P. Emeriau (2001) на 605 пожилых пациентах, имеющих систолическую гипертензию, была доказана антигипертензивная эквивалентность индапамида SR 1,5 мг/сут и амлодипина в дозе 5 мг/сут, антигипертензивный эффект обоих препаратов превосходил эффективность 25 мг гидрохлортиазида (рис. 3). При этом индапамид SR 1,5 мг превосходил амлодипин по безопасности за счет меньшего числа случаев развития отеков лодыжек [7].

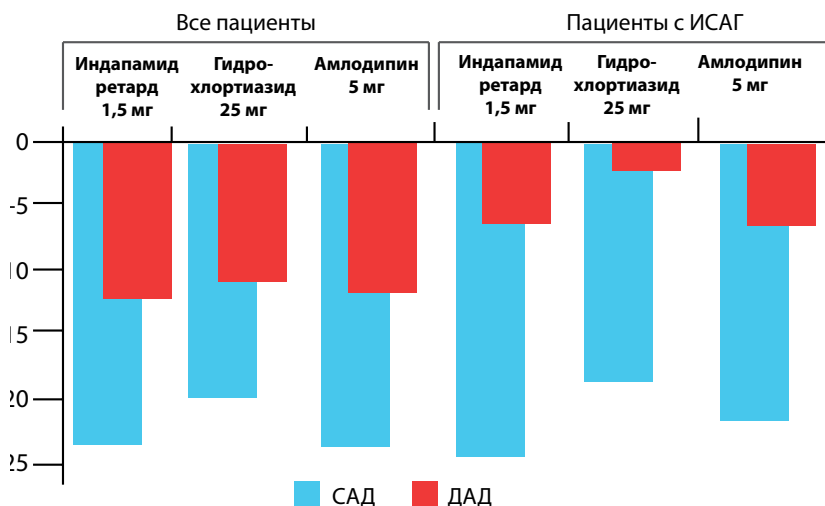
За последние 30 лет проведено



более 10 крупных исследований с применением диуретиков, где изучалась роль диуретиков в снижении сердечно-сосудистых осложнений и смертности. Индапамид входил в состав комбинированной антигипертензивной терапии в трех крупных РКИ, оценивающих жесткие конечные точки.

В рандомизированном двойном слепом плацебо-контролируемом исследовании PATS (1998) (Post-stroke Antihypertensive Treatment Study, n = 5665, в анамнезе – инсульт или транзиторная ишемическая атака, средний возраст 60 лет, продолжительность наблюдения 3 года) снижение АД на 5/2 мм рт. ст. на фоне терапии индапамидом в дозе 2,5 мг/сут сопровождалось снижением риска повторного фатального и нефатального инсульта на 29% (ОР 0,71; p < 0,001). Результаты исследования PATS послужили основанием для установления в рекомендациях показания к применению тиазидных диуретиков для вторичной профилактики инсультов.

В исследование PROGRESS вошло 2916 больных с АГ и 3189 лиц с нормотонзией, имеющих в анамнезе инсульт или транзиторную ишемическую атаку (ТИА). В общей сложности 58% пациентов, находившихся на активной терапии, получали комбинацию иАПФ периндоприла с индапамидом. Гипотензивная терапия, включающая иАПФ (все пациенты) и индапамид (58% пациентов), снижала АД в среднем на 9/4 мм рт. ст. и более чем на четверть уменьшала риск повторного инсульта. Помимо уменьшения риска инсульта, гипотензивная терапия снижала общий риск тяжелых сосудистых исходов на 26%, в том числе нефатального



**Рисунок 2.** Сравнение степени снижения САД и ДАД на фоне лечения индапамидом 1,5 мг, амлодипином и гидрохлортиазидом

инфаркта миокарда – на 38%. Результаты исследования PROGRESS обычно трактуют как доказательство церебропротективной эффективности иАПФ периндоприла. Однако при его назначении в качестве монотерапии не отмечалось достаточного снижения АД и достоверного снижения риска развития повторного инсульта. Но когда к периндоприлу добавляли индапамид, эта комбинация вызывала значительное снижение риска повторного нарушения мозгового кровообращения на 43% [8]. Этот факт дал основание утверждать, что именно индапамид оказал столь существенное влияние на снижение риска инсульта.

#### Органопротективные эффекты антигипертензивной терапии диуретиками

Как известно, гипертрофия левого желудочка (ГЛЖ) является неблагоприятным маркером развития АГ и коррелирует с сердечно-сосудистой

смертностью.

В мультицентровом РКИ LIVE на 411 пациентах терапевтическая эффективность индапамида 1,5 мг/сутки сравнивалась с эналаприлом 20 мг/сутки у пациентов с эссенциальной гипертензией и ГЛЖ. Гипотензивный эффект у обоих препаратов достоверно не отличался. В среднем снижение АД в обеих группах составило 25/13 мм рт. ст. При этом у пациентов, получавших индапамид SR, индекс массы миокарда ЛЖ снизился на 5,8% от исходного, установлено достоверно более выраженное регрессирование ГЛЖ на фоне лечения индапамидом SR (1,5 мг/сут) по сравнению с эналаприлом (20 мг/сут) (-6,5 г/м<sup>2</sup>; p = 0,013; -4,3 г/м<sup>2</sup> при приведении к исходным значениям; p = 0,049) [9]. При этом оказалось, что эналаприл способствовал уменьшению толщины только задней стенки ЛЖ, в то время как индапамид уменьшал внутренний диаметр ЛЖ, а также толщину задней стенки и межжелудочковой

Таблица 2. Результаты РКИ PROGRESS (2001)

Подгруппа	АД группами, мм рт.ст.	Снижение ОР повторного инсульта
В целом	9,0/4,0	28% (от 17 до 38%)
Больные с АГ	9,5/3,9	32% (от 17 до 44%)
Больные без АГ	8,8/4,2	27% (от 8 до 42%)
Монотерапия периндоприлом (4 мг/сут)	4,9/2,8	5% (от 19 до 23%)
Комбинация периндоприла и индапамида	12,3/5,0	43% (от 30 до 54%)

перегородки. Такое влияние индапамида на морфологию ЛЖ определяет его высокую эффективность вне зависимости от геометрического типа ГЛЖ (концентрическая или эксцентрическая).

В исследовании W. Bocker, в котором изучалось влияние высоких и низких доз индапамида на миокард, было установлено, что только низкие дозы индапамида уменьшают массу миокарда левого желудочка, подавляют активность альдостерона в плазме и активность ангиотензин-превращающего фермента (АПФ) в плазме и миокарде. На фоне приема высоких доз индапамида отмечена активация РААС и отсутствие эффекта уменьшения ГЛЖ [10].

Другой независимый фактор риска сердечно-сосудистых осложнений – микроальбуминурия (МАУ), являющаяся ранним маркером нарушения функции почек.

В рандомизированном двойном слепом сравнительном исследовании NESTOR впервые показана способность тиазидоподобного диуретика индапамида существенно (на 35%) уменьшать МАУ, оцениваемую по соотношению «альбумин – креатинин» в ночной порции мочи у больных АГ с СД типа 2. По антипротеинурическому эффекту индапамид не уступал представителю эталонного нефропротективного класса иАПФ эналаприлу (ОР 1,08; 95% ДИ 0,89–1,3) [11].

### Метаболические эффекты тиазидовых диуретиков

Одним из трех требований к антигипертензивным препаратам, применяемым у больных с высоким коронарным риском и метаболическими нарушениями, является метаболическая нейтральность. По мнению ведущего американского ученого N. Kaplan, положительный гипотензивный эффект препарата не должен конкурировать с проатерогенным и продиабетическим действием, поскольку возрастает риск развития сахарного диабета и эффективность терапии в плане предупреждения развития сердечно-сосудистых осложнений может снижаться. С этой точки зрения из-

Таблица 3. Зависимость калийвыводящего эффекта гипотиазида от его дозы

Доза, мг/сут	Снижение уровня К <sup>+</sup> сыворотки крови, ммоль/л
50–100	на 0,5–0,8
25	на 0,3–0,4
12,5	незначительно

учение метаболических эффектов тиазидовых диуретиков представляется весьма интересным.

Тиазидные диуретики имеют ряд негативных влияний на углеводный, липидный и пуриновый виды обмена. Наибольшее клиническое значение имеет их диабетогенный эффект вследствие усиления инсулинорезистентности тканей и развития гипергликемии. Механизмы возможного увеличения вероятности развития СД типа 2 при приеме ТД хорошо известны и объясняются прежде всего снижением концентрации калия в плазме крови и цитоплазме β-клеток островков Лангерганса поджелудочной железы, приводящим к расстройству фазности секреции инсулина и усугублению резистентности к нему периферических тканей. Чем больше диуретик выводит калий, тем выше его диабетогенный эффект [12].

При детальном изучении тиазидных диуретиков оказалось, что калийвыводящий эффект тиазидов носит исключительно дозозависимый характер, т.е. максимален при высоких дозах препарата и минимален или отсутствует при низких дозах (табл. 3).

Действительно, многоцентровые исследования показали, что чем меньше доза принимаемого тиазида, тем меньше его влияние на углеводный обмен.

При дозе гипотиазида выше 50 мг/сут риск СД типа 2 достигал 7% (исследование MRFIT – Multiple Risk Factor Intervention Trial, 1986).

При дозе тиазидового диуретика хлорталидона 25 мг и менее достоверного увеличения риска СД типа 2 не отмечено (исследования SHEP (1996), TOMHS (1993)). В масштабном популяционном исследовании ARIC (Atherosclerosis Risk in Communities, 2000), которое включа-

ло более 14 000 лиц без СД, было показано, что прием тиазидных диуретиков в дозе 12,5–25 мг/сут в течение 6 лет не сопровождается увеличением риска СД типа 2 (ОР = 0,91).

Таким образом, многоцентровые контролируемые исследования подтвердили, что опасность развития СД типа 2 при длительном применении малых доз тиазидных диуретиков минимальна.

Влияние тиазидных диуретиков на липидный обмен зависит в большей степени от длительности приема препарата и в меньшей – от его дозы. Так, при приеме тиазидов в течение 3–12 мес. уровень холестерина сыворотки крови повышается на 5–7% (GITS Study, 2000). Считается, что малое влияние тиазидных диуретиков на риск возникновения ишемической болезни сердца связано с нежелательными метаболическими нарушениями, возникающими на фоне их длительного приема.

В то же время другие рандомизированные плацебо-контролируемые клинические исследования показали, что длительный прием препаратов (в течение 3–5 лет) практически не влияет на показатели липидного обмена. При этом в исследованиях HARPHY и EWPHE отмечалась исходная гиперхолестеринемия (уровень общего холестерина сыворотки крови превышал 6,5 ммоль/л).

Таким образом, нет убедительных данных о том, что тиазидные диуретики нельзя назначать лицам с дислипидемией, если они необходимы для снижения уровня АД.

Гиперурикемия. У 5–15% пациентов, длительно применяющих тиазидные диуретики, повышается уровень мочевой кислоты в сыворотке крови, что иногда может спровоцировать типичную картину подагры [13]. Происходит это, возможно, из-



за конкурентного связывания диуретиками места канальцевой экскреции мочевой кислоты. Кроме того, уменьшение объема циркулирующей жидкости повышает реабсорбцию уратов (CONVINCE, 2003). Влияние тиазидов на уровень мочевой кислоты также дозозависимое и выражено незначительно при лечении низкими дозами тиазидов (12,5–25 мг гипотиазида, 12,5 мг хлорталидона).

Гиперкальциемия. Тиазидные диуретики вызывают кальцийзадерживающий эффект, что у женщин в менопаузе и пожилых лиц может дать положительный эффект как профилактика остеопороза. Имеются данные, что длительный прием тиазидных диуретиков снижает частоту переломов у лиц с остеопорозом [12].

В литературе опубликованы результаты нескольких исследований, посвященных изучению метаболических эффектов индапамида [14].

G. Leonetti et al. (1990) показали, что двухлетняя монотерапия индапамидом у больных с АГ не привела к изменению уровня глюкозы как натощак, так и через 2 ч после применения теста толерантности к глюкозе. Другой автор, A. Narrower (1999), оценивая влияние индапамида на параметры углеводного обмена, выявил: терапия в течение 6 мес не ухудшает показатели уровней глюкозы, инсулина и мочевой кислоты. По данным Meyer-Sabellek (1985), индапамид на протяжении 6 мес нейтрально влияет на уровень основных параметров липидного спектра.

#### **Комбинированная терапия малыми дозами, включающая диуретики**

Важнейшим свойством диуретиков является усиление антигипертензивного действия в комбинации с иАПФ, антагонистами рецепторов ангиотензина II, блокаторами кальциевых каналов и  $\beta$ -адреноблокаторами, при этом риск развития гипокалиемии значительно уменьшается. В настоящее время тиазидные диуретики являются наиболее часто используемым компонентом комбинированной терапии АГ. Некоторые комбинации имеют преимущества не только с теоретиче-

ских позиций основного механизма действия, но и с практических (доказанная высокая антигипертензивная эффективность).

В связи с этим интерес представляет работа J. Hashimoto и соавт. (2005), которые добавляли индапамид в дозе 1 мг 76 пациентам, получавшим иАПФ, АРА или антагонисты кальция в качестве монотерапии, но не достигших целевых цифр АД. В течение 4-недельной комбинированной терапии в данных трех группах оценивалась динамика уровня АД путем СМАД, измерения АД в домашних условиях и случайного измерения АД. Во всех группах было отмечено достоверное снижение САД и ДАД. Снижение САД в вечернее время и пульсового АД было достоверно более выражено в группе «АРА + индапамид» по сравнению с группой «антагонист кальция + индапамид». Таким образом, добавление к антигипертензивной терапии индапамида приводило к дополнительному гипотензивному эффекту, продолжительность которого составляла 24 часа [15].

Для изучения влияния комбинированной низкодозовой антигипертензивной терапии на риск развития сердечно-сосудистых осложнений (ССО) у больных СД типа 2 было проведено рандомизированное клиническое исследование ADVANCE (2008). С целью снижения уровня АД в группе гипотензивной терапии применялся препарат, представляющий собой низкодозовую комбинацию периндоприла и индапамида в дозировке 0,625 мг и 1,25 мг. В исследование были включены 11 140 больных с СД типа 2 и высоким риском ССО. Лечение комбинацией периндоприла и индапамида в дозировке 0,625 мг и 1,25 мг у больных СД типа 2 не только позволило достичь целевых значений АД, но и привело к достоверному снижению риска смерти от сердечно-сосудистых причин на 18% и риска смерти от всех причин на 14%. В группе активного лечения был достоверно ниже риск развития коронарных осложнений – на 14% ( $p = 0,02$ ) и почечных осложнений

– на 21% ( $p < 0,0001$ ), в основном за счет снижения риска развития микроальбуминурии на 21% ( $p < 0,0001$ ) [16, 17].

#### **Заключение**

Индапамид, безусловно, является эффективным антигипертензивным средством, так как он соответствует самым жестким критериям эффективности антигипертензивных препаратов. Сравнительные РКИ показывают, что он не уступает по эффективности иАПФ (эналаприлу в дозе 20 мг) или антагонистам кальция (амлодипину в дозе 5 мг). Кроме того, он сохраняет высокую эффективность при длительном применении. Препарат не влияет на липидный и углеводный обмен при длительном приеме. Его можно считать наиболее безопасным диуретиком для лечения больных с АГ. Благодаря метаболической нейтральности, выраженным органопротективным свойствам, наличию широкой доказательной базы, индапамид можно считать препаратом выбора в лечении пациентов с АГ как в качестве монотерапии, так и в составе различных комбинаций. Добавление малых доз индапамида к другим антигипертензивным препаратам приводит к усилению лечебного эффекта без необходимости увеличения доз и ухудшения профиля безопасности антигипертензивной терапии.

В настоящий момент на казахстанском рынке более 15 лет существует генерический индапамид – Индап® капсулы 2,5 мг №30 (PRO. MED.CS. Praha a.s., Чехия). Этот препарат производится на территории Евросоюза на современном производстве в соответствии со стандартами GMP и ISO, имеет подтверждение био- и терапевтической эквивалентности оригинальному индапамиду. С 2013 г. на территории Казахстана зарегистрирован низкодозовый индапамид в таблетированной форме в двух дозировках: Индап® таблетки 0,625 мг и Индап® таблетки 1,25 мг, что делает еще более удобным применение Индапа® пациентами.

*Список литературы находится в редакции*

# Сартаны второго поколения: расширение терапевтических возможностей



Недогода С.В.\*

Волгоградский государственный медицинский университет, г. Волгоград

**Проанализированы особенности применения блокатора рецепторов ангиотензина II телмисартана с учетом его клинико-фармакологических характеристик. Особое внимание уделено преимуществам телмисартана перед другими сартанами. Подробно рассмотрены особенности взаимодействия телмисартана с рецепторами, активирующими пролиферацию пероксисом (peroxisome proliferator-activated receptors, PPAR). Характер взаимодействия с этими рецепторами лежит в основе фармакодинамических эффектов представителей различных групп лекарственных препаратов. С учетом представленных данных сделан вывод о существенных преимуществах антигипертензивной терапии с применением телмисартана.**

## Введение

Последние годы ознаменовались активным сравнением достоинств и недостатков ингибиторов ангиотензин-превращающего фермента (ИАПФ) и сартанов при лечении артериальной гипертензии (АГ). Эта перманентная дискуссия отодвинула на второй план вопрос о класс-специфических эффектах антигипертензивных средств и поиске препаратов-лидеров в своих классах, что имеет несомненное практическое значение. Дополнительную актуальность эта проблема приобретает в связи с тем, что в настоящее время от 20% до 30% пациентов получают монотерапию (естественно, что у них имеет смысл использовать наиболее эффективный препарат и максимально индивидуализировать фармакотерапию, решающую также проблемы коморбидной патологии). Также доказано, что имеются существенные различия между фиксированными комбинациями антигипертензивных препаратов, причем не только по силе их гипотензивного эффекта, но и по выраженности органопротекции и

метаболической нейтральности. При этом принципиальное значение имеют составляющие данных комбинаций.

Еще одним важным требованием к современной антигипертензивной терапии является ожидание её позитивного влияния на компоненты метаболического синдрома (избыточный вес, объем жировой ткани, повышенный уровень холестерина и триглицеридов, нарушения углеводного обмена, инсулинорезистентность) и ожирения, которые в популяции в целом и среди пациентов с АГ приобретают характер «неинфекционной эпидемии» [1]. Если рассматривать спектр современных антигипертензивных препаратов с этой позиции, то становится совершенно очевидным, что между представителями одного и того же класса и практически в каждом из них можно выделить как минимум два поколения (генерации). Причем представители новых поколений имеют ряд важных клинически значимых отличий, и можно говорить о том, что многие из них являются бифункциональными антигипертензивными средствами,

которые помимо снижения АД оказывают положительное влияние на патогенетические механизмы нарушения обмена углеводов, липидов, ожирения и неинфекционного воспаления [2]. Такая ситуация особенно ярко проявляется при сравнении сартанов первого и второго поколений.

## Сартаны

Прежде всего, необходимо озвучить следующую позицию [3]: принципиальных различий между сартанами по силе антигипертензивного действия нет, максимальная разница составляет около 2 мм рт. ст. по систолическому (САД) и диастолическому АД (ДАД), хотя ранее небольшие прямые сравнительные исследования указывали на возможность более существенных различий между препаратами. Большинство из сартанов (лозартан, валсартан, ирбесартан, кандесартан, эпросартан, олмесартан), используемых в России, являются представителями первого поколения. Безусловно, между ними имеются существенные фармакокинетические различия (табл. 1), но с позиции фармакодинамических эффектов, пожалуй,

\*Недогода Сергей Владимирович – д.м.н., профессор, заведующий кафедрой терапии и эндокринологии ВолгГМУ



Таблица 1. Сартаны: клиническая фармакология [по 4-9]\*

Сартан	Пик действия, час	T1/2	Кратность приема в сут	Суточная доза, мг	Биодоступность, %	Объем распределения, л	Коэффициент липофильности	Взаимодействие с пищей
Лозартан	1-4	6-9	1-2	50-100	33	34	-2,45 (активные метаболиты)	Минимально
Валсартан	2-4	6-9	1	80-320	25	17	-0,95	↓ на 40-50%
Ирбесартан	1,5-2	11-15	1	150-300	60-80	50-53	1,48	Нет
Кандесартан	3-4	3-11	1-2	8-32	15	9	-0,96	Нет
Эпросартан	1-2	5-9	2	400-600	13	308	-	↓ на 25%
Телмисартан	0,5-1	>20	1	40-160	42-58	500	3,20	↓ на 6%

особняком стоит лозартан, который имеет наибольшую доказательную базу применения при гиперурикемии и неалкогольной жировой болезни печени [10].

В России единственным доступным блокатором рецепторов ангиотензина II (БРА II) второго поколения является телмисартан (Микардис). В отличие от всех других сартанов Микардис оказывает выраженное влияние на рецепторы, активирующие пролиферацию пероксисом (Peroxisome Proliferator Activated Receptor, PPAR), подтипа гамма ( $\gamma$ ) и обеспечивает синергизм влияния на ключевые факторы риска развития сердечно-сосудистых осложнений (рис. 1) [11]. Кроме этого, по ряду своих фармакокинетических и фармакологических свойств телмисартан существенно (в разы!) превосходит сартаны первого поколения – валсартан, кандесартан, лозартан, олмесартан, эпросартан, ирбесартан (рис. 2; табл. 1) [6-12].

Для лучшего понимания терапевтических возможностей, которые отрываются у Микардиса за счет его влияния на PPAR-рецепторы, необходимо представлять физиологические эффекты, регулируемые ими:

- клеточная дифференцировка;
- метаболизм липидов;
- метаболизм углеводов;
- чувствительность жировой ткани к инсулину;
- дифференцировка адипоцитов;
- окисление жирных кислот.

Интерес к PPAR-рецепторам в последнее десятилетие существенно вырос, поскольку стало ясно, что в основе фармакодинамических эффектов представителей различных групп лекарственных препаратов [ги-

полипидемических (фибраты), гипотензивных (телмисартан), инсулиносенситайзеров (тиазолидиндионы)] лежит их влияние на PPAR $\alpha$  и PPAR $\gamma$ -рецепторы [13].

В настоящее время идентифицированы три подтипа PPAR рецепторов: PPAR $\alpha$ , PPAR $\beta/\delta$  и PPAR $\gamma$ . PPAR $\delta$  присутствуют в большинстве тканей [14]. PPAR $\alpha$  находятся преимущественно в тканях с высоким уровнем метаболизма жирных кислот (печень, мозг, бурый жир, почки, сердце, скелетные мышцы). PPAR $\gamma$  преобладают в белой и бурой жировой ткани, в меньшей степени – в сердце и скелетных мышцах. Два последних подтипа рецепторов также экспрессируются сосудистым эндотелием, гладкомышечными клетками сосудов и макрофагальными пенистыми клетками.

На генном уровне PPAR $\gamma$ -рецепторы в адипоцитах регулируют транспорт свободных жирных кислот (СЖК) из внеклеточного пространства; адипоцитспецифичный СЖК-связывающий транспортный белок aP2 (FABP4), который транспортирует СЖК в ядро клетки;

синтез белков LXR $\alpha$  и инсулин-индуцирующего протеина INSIG-1, регуляторов экспрессии и созревания транскрипционного фактора SREBP-1 с, фосфоенолпируват-карбоксилазы (PEPCK-C), ключевого фермента глицеронеогенеза в адипоцитах [15].

Экспериментальные и клинические исследования показали ключевую роль PPAR $\gamma$ -рецепторов в регуляции дифференцировки и нормального функционирования адипоцитов, процессе накопления липидов жировой ткани [16]. PPAR $\gamma$ -рецепторы также способствуют превращению макрофагов в пенистые клетки путем увеличения захвата окисленных липопротеинов низкой плотности (ЛПНП), что является одним из важнейших механизмов атерогенеза. Кроме этого, они подавляют продукцию воспалительных цитокинов и повышают чувствительность к инсулину [17].

Таким образом, за счет влияния на PPAR $\gamma$ -рецепторы возможно наличие у классического гипотензивного препарата дополнительных важных клинических свойств.

Рисунок 1. PPAR $\gamma$ -агонисты являются синергистами БРА II\*

\*Таблицы и рисунки опубликованы с разрешения ООО «Берингер Ингельхайм».

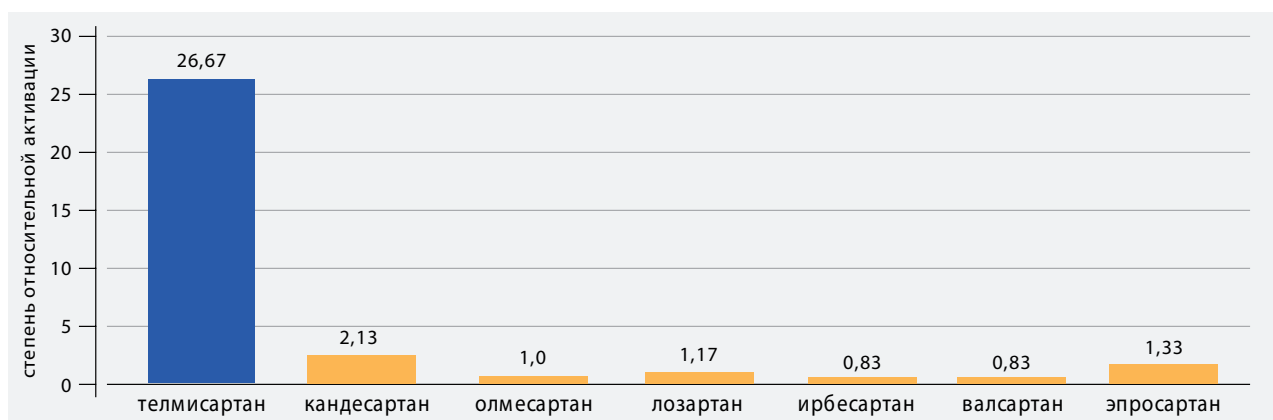


Рисунок 2. Сартаны: активация PPAR $\gamma$ -рецепторов [5]

### Антиатерогенный и противовоспалительный эффект

Стимуляция PPAR $\gamma$ -рецепторов сопровождается подавлением экспрессии CD36, что приводит к уменьшению захвата окисленных липопротеидов, снижению образования провоспалительных цитокинов (TNF $\alpha$ , IL-6, IL-1 $\beta$ , IL-2) за счет блокады транскрипции фактора NF- $\kappa$ B и усиления выработки синтазы оксида азота. Кроме этого, активация PPAR $\gamma$ -рецепторов приводит к подавлению экспрессии молекул адгезии, транскрипции гена тромбок-

сансинтазы, тромбоцитозависимого и базального факторов роста фибробластов [18, 19].

### Нормализация липогенеза и уменьшение инсулинорезистентности

PPAR $\gamma$ -рецепторы преимущественно находятся в белой жировой ткани, в которой регулируют ее массу, дифференцировку преадипоцитов и чувствительность к инсулину [20]. Стимуляция PPAR $\gamma$ 2-рецепторов в преадипоцитах увеличивает число малых жировых клеток и переводят

в состояние апоптоза более крупные адипоциты в подкожной и висцеральной жировой тканях [21]. Это повышает чувствительность тканей к инсулину, так как именно более крупные адипоциты наименее чувствительны к инсулину и способны к продукции липопротеинлипазы. Все это приводит к тому, что вторично уменьшается продукция резистина, лептина, IL-6, ФНО- $\alpha$ , ингибитора активатора плазминогена 1 (PAI-1) и протеина хемоаттаксиса моноцитов-1 (MCP-1) [22].

Благоприятное влияние на экспрессию адипонектина является наи-

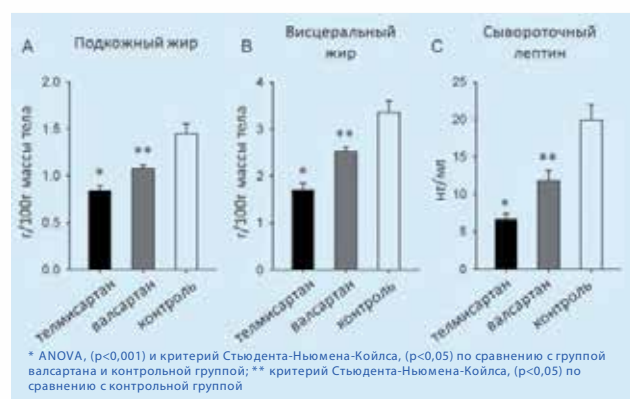


Рисунок 3. Масса жировой ткани и уровень лептина при терапии телмисартаном и валсартаном [23]

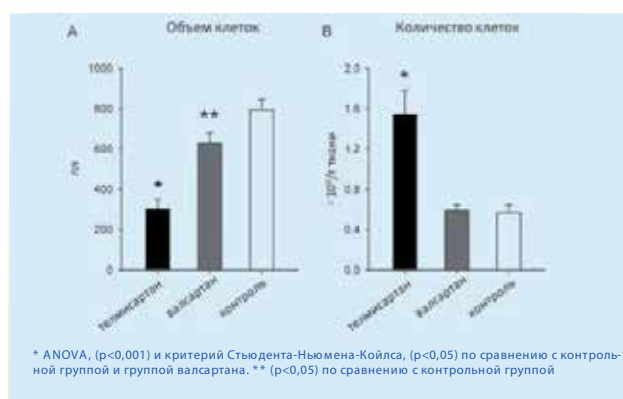


Рисунок 4. Объем (пиколитр) и количество адипоцитов при терапии телмисартаном и валсартаном [23]



Рисунок 5. Уровень триглицеридов и массы печени при терапии телмисартаном и валсартаном [23]

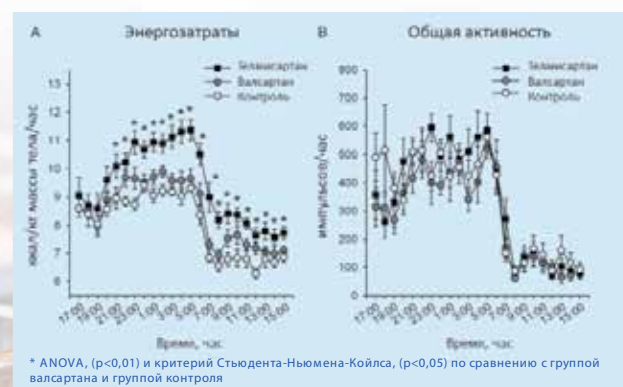
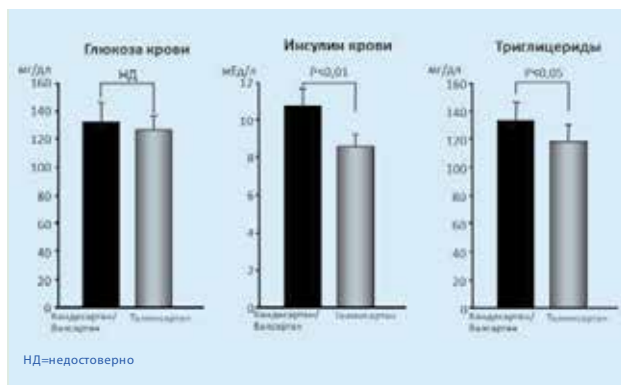
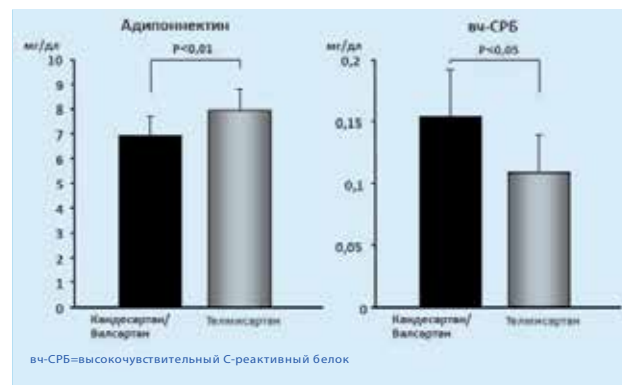


Рисунок 6. 24-часовые энергозатраты и активность при терапии телмисартаном и валсартаном [23]

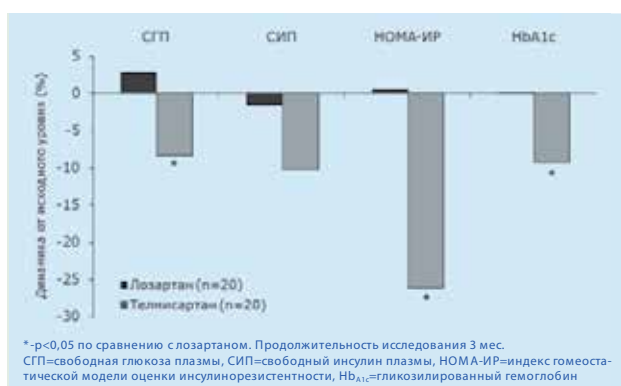




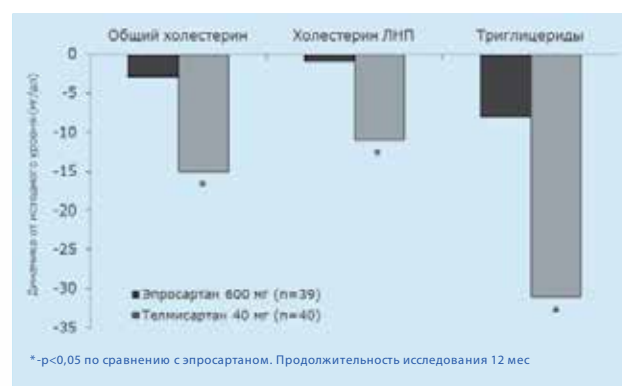
**Рисунок 7. Метаболические эффекты: последствия замены валсартана и кандесартана на телмисартан (1) [26]**



**Рисунок 8. Метаболические эффекты: последствия замены валсартана и кандесартана на телмисартан (2) [26]**



**Рисунок 9. Влияние телмисартана на показатели углеводного и липидного обмена [27]**



**Рисунок 10. Влияние телмисартана на показатели липидного обмена [28]**

более важным фактором в коррекции инсулинорезистентности благодаря тому, что улучшает чувствительность печени к инсулину [17], нормализует содержание липидов (в том числе триглицеридов) в ней, в том числе у больных сахарным диабетом 2 типа.

Принципиально важно, что телмисартан оказывает значительно более выраженное положительное влияние в сравнении с сартанами первого поколения (рис. 3-6).

#### Нормализация углеводного обмена

PPAR $\gamma$ -рецепторы в последние годы стали рассматриваться как одно из ключевых звеньев патогенеза инсулинорезистентности и метаболического синдрома [24], поскольку они обеспечивают регуляцию образования глюкозы в печени, влияя на окисление жирных кислот. При активации PPAR $\gamma$ -рецепторов скелетных мышц повышается поглощение глюкозы тканями и уменьшается уровень глюкозы в крови. Благодаря снижению уровня СЖК и глюкозы в крови подавляются липо- и глюкотоксичность и восстанавливается секреторная активность  $\beta$ -клеток поджелудочной железы [25].

Необходимо еще раз подчеркнуть, что телмисартан – единственный из всех сартанов, которому свойственно комплексное влияние на показатели углеводного, липидного обмена и основные патогенетические факторы развития метаболического синдрома и ожирения. Так, в исследовании [26] у пациентов с АГ и сахарным диабетом 2 типа после перевода пациентов с 6-месячной терапии валсартаном (80 мг/сут.) или кандесартаном (8 мг/сут.) на телмисартан (40 мг/сут.) через 12 нед. наблюдалось достоверное улучшение метаболических показателей (рис. 7, 8).

Кроме этого, прямые сравнительные исследования телмисартана с другими представителями этого класса антигипертензивных препаратов однозначно указывают на его более выраженное положительное влияние на показатели углеводного и липидного обмена (рис. 9, 10).

Идея использования одновременной блокады рецепторов ангиотензина II и активации PPAR $\gamma$ -рецепторов не нова. Так, предпринимались попытки сочетанного применения сартанов и тиазолидиндионов. Было показано, что при сравнении эффекта пиоглиитазона (1 мг/кг/день) в сочета-

нии с кандесартаном и высокой дозы пиоглиитазона (2 мг/кг/день) в виде монотерапии сочетание пиоглиитазона с кандесартаном имеет очевидные преимущества [29].

Микардис сочетает в себе два механизма воздействия на систему рецепторов PPAR $\gamma$ . С одной стороны, БРА II селективно блокируют рецепторы AT $_1$ , что приводит к стимуляции рецепторов AT $_2$  и PPAR $\gamma$ . С другой стороны, БРА II могут проникать через мембрану клетки и ядра и связываться непосредственно с рецепторами PPAR $\gamma$ , активируя продукцию инсулиночувствительного протеина [30]. При этом важно подчеркнуть, что Микардис является частичным агонистом PPAR $\gamma$ -рецепторов, а значит лишен тех нежелательных эффектов влияния на сердечно-сосудистую систему (табл. 2), которые имеются у тиазолидиндионов, что обусловлено частичной, а не полной активацией PPAR $\gamma$ -рецепторов. При этом блокада ренин-ангиотензин-альдостероновой системы Микардисом препятствует увеличению реабсорбции натрия и воды почками в ответ на периферическую вазодилатацию [21].

По сравнению с другими сартанами Микардис обладает максимальной

Таблица 2. Эффекты агонистов PPAR $\gamma$ -рецепторов

Эффект	Неселективные PPAR $\gamma$ -активаторы (глитазоны)	Селективные PPAR $\gamma$ -активаторы (телмисартан)
Улучшение метаболизма глюкозы и липидов	ДА	ДА
Гипертрофия адипоцитов	ДА	НЕТ
Задержка жидкости	ДА	НЕТ
Прибавка в весе	ДА	НЕТ

эффективностью в отношении активации PPAR $\gamma$  рецепторов. Структура молекулы телмисартана имеет сходство с тиазолидиндионами и обеспечивает два механизмами действия: блокирование AT1-рецепторов и частичную активацию PPAR $\gamma$ -рецепторов, которая составляет приблизительно 25-30% от максимального уровня, достигаемого при приеме пиоглитазона или розиглитазона (табл. 3) [31].

Наличие у телмисартана дополнительных свойств, определяемых его влиянием на PPAR $\gamma$ -рецепторы, в значительной мере решает проблему комбинации с тиазидными диуретиками. Эффекты телмисартана, опосредуемые PPAR $\gamma$ -рецепторами, в наибольшей степени нивелируют возможные побочные эффекты при

использовании в комбинированной терапии тиазидных диуретиков. Так, в ряде исследований (ALLHAT, INSIGHT, ALPINE, ASCOT, PHYLLIS, CROSS, MEDICA) было показано, что у проблемных пациентов с АГ использование тиазидных диуретиков повышает уровень глюкозы крови, мочевой кислоты, холестерина, триглицеридов и усиливает инсулино-резистентность. В свете изложенного становится очевидным, что в ряду комбинаций БРА II и гидрохлортиазида (ГХТЗ) сочетание телмисартана 80 мг и ГХТЗ 12,5 мг (МикардисПлюс) является наиболее безопасным с точки зрения снижения риска возможных побочных метаболических эффектов в сравнении с другими комбинациями «БРА II и ГХТЗ». Кроме этого, риск развития гипокалие-

мии (основной причины повышения уровня глюкозы) при увеличении дозы телмисартана до 80 мг существенно снижается (рис. 11).

Важными представляются результаты исследования SMOOTH (A comparison of Telmisartan plus HCTZ with amlodipine plus HCTZ in Older patients with predominantly Systolic hypertension) [33], в котором МикардисПлюс 80/12,5 мг оказался эффективнее, чем валсартан/ГХТЗ (160/12,5 мг/), у 840 пациентов с ожирением (ИМТ>27 кг/м<sup>2</sup>) и АГ, в большей степени снижая САД и ДАД, соответственно, на 3,9 и 2,0 мм рт. ст. (<0,001). Интересен и тот факт, что телмисартан высокоэффективен при АГ индуцированной высококалорийным питанием [34].

Логично и то, что сочетание у телмисартана двух свойств приводит к существенному снижению риска развития сахарного диабета 2 типа. Так, в исследованиях TRANSCEND [35] и PROFESS [36] была доказана способность препарата снижать риск развития сахарного диабета 2 типа на 16% (p<0,05) у пациентов с высоким и очень высоким риском развития сердечно-сосудистых осложнений.

### Заключение

Будущее класса сартанов тесно связано с развитием бифункциональных препаратов. Микардис – первый и единственный зарегистрированный в России сартан второго поколения, имеющий два механизма действия и влияющий на несколько терапевтических мишеней. Уникальные фармакологические характеристики телмисартана и его способность уменьшать риск развития сердечно-сосудистых осложнений определяют необходимость самого широкого использования телмисартана в ежедневной клинической практике кардиолога и терапевта для достижения нашей конечной цели – снижения смертности пациентов.

Список литературы  
находится в редакции

М.С.КЗ.2014.03

Таблица 3. Биологические эффекты PPAR $\gamma$ -агонистов и БРА II – синергизм в снижении риска развития СД

Эффект	PPAR $\gamma$	БРА II
Утилизация глюкозы скелетными мышцами	↑↑↑	↑
Образование глюкозы печенью	↓	?
Предотвращение апоптоза $\beta$ -клеток	↑↑	↑
Продукция адипонектина		
• Воспаление	↓↓	?
• Адипонектин	↑↑↑	↑
Циркулирующие биомаркеры		
• С-реактивный белок	↓↓↓	↓
• Тканевый активатор пламиногена	↓↓	↓↓



Рисунок 11. Уменьшение гипокалиемического влияния гидрохлортиазида [32]

# Перспективы применения эзетимиба в кардиологической практике



Лякишев А.А., Семенова А.Е., Миклишанская С.В.  
ФГУ Российский кардиологический научно-производственный комплекс  
МЗиСР РФ, г. Москва

**В патогенезе атеросклероза большая роль отводится холестериновой гипотезе прогрессирования заболевания. Показано, что повышенный уровень холестерина липопротеинов низкой плотности (ХС ЛНП) увеличивает риск ишемической болезни сердца. Подтверждена прямая связь между снижением уровня общего холестерина и ХС ЛНП и снижением сердечно-сосудистого риска. Препаратами выбора для коррекции уровня ХС ЛНП являются статины. Однако монотерапия статинами не всегда позволяет достичь желаемого результата, в этом случае целесообразно использование комбинации статинов с другими гиполипидемическими препаратами. Получены данные по хорошей эффективности комбинации статинов с эзетимибом, что, за счёт воздействия одновременно на оба механизма, определяющих уровень холестерина в крови (абсорбция в кишечнике и синтез в печени), оказывает выраженное гиполипидемическое действие. В настоящее время проводятся исследования долгосрочных эффектов комбинированной терапии статинами и эзетимибом.**

Высокий уровень холестерина (ХС) плазмы крови является самым сильным фактором риска. Клинические исследования по первичной и вторичной профилактике атеросклероза показали, что терапия статинами может значительно снизить общую и сердечно-сосудистую смертность [1–3]. Статины оказывают антиатеросклеротический эффект, в первую очередь посредством снижения уровня ХС ЛНП на 30–50%. Их положительный эффект на сосудистую стенку опосредуется также нелипидными механизмами (плейотропное действие) – подавлением воспаления [4], уменьшением эндотелиальной дисфункции [5]. Целью гиполипидемической терапии для больных высокого риска является снижение ХС липопротеинов низкой плотности (ЛНП) менее 2,0 ммоль/л [6–8]. Однако, многие больные не достигают целевых уровней ХС ЛНП при монотерапии имеющимися препаратами, в связи с чем остается необходимость в раз-

работке новых методов коррекции дислипидемий. Одним из таких подходов является подавление кишечного всасывания билиарного и пищевого ХС.

Существует ряд агентов, способных подавлять всасывание ХС в кишечнике. Среди них станоолы и стеролы растительного происхождения, синтетические сапонины и др. Некоторые из них нашли практическое применение в составе маргаринов [9], но большинство препаратов, даже при использовании в больших дозах, оказались недостаточно эффективными. С другой стороны, эзетимиб – первый представитель нового класса высокоселективных ингибиторов всасывания ХС, в очень малых дозах оказывает выраженный гиполипидемический эффект. Эзетимиб подавляет кишечное всасывание пищевого и билиарного ХС, а также фитостеролов и некоторых оксистеролов [10] путем связывания с недавно открытым белком, транспортирующим ХС (Niemann-

Pick C1 like 1 protein – NPC1L1) и локализуемом в апикальной мембране энтероцитов тонкого кишечника [11–14].

ЗН-эзетимиб, введенный внутривенно, локализуется в щеточном крае энтероцитов тонкого кишечника. В кишечнике эзетимиб быстро подвергается метаболическому превращению в глюкуронид, который еще более активно блокирует всасывание ХС. Пик концентрации препарата в крови наступает через 2–3 часа после приема его внутрь. Как эзетимиб, так и его метаболит рециркулируют между кишечником и печенью. Длительный период полувыведения (примерно 22–24 часа) и наличие активного метаболита позволяют назначать препарат один раз в любое время суток. В результате действия эзетимиба уменьшается поступление ХС из кишечника в печень, что в свою очередь индуцирует синтез рецепторов ЛНП [15]. Конечным результатом является снижение ХС ЛНП в плазме крови. Эзетимиб



не изменяет всасывания кишечных триглицеридов, жирорастворимых витаминов, желчных кислот. По механизму действия эзетимиб отличается от других агентов, действующих на липиды внутри кишечника: фитостеролов, фитостанолов, полимеров, секвестрантов желчных кислот, орлистата.

Максимальный гиполипидемический эффект эзетимиба развивается после двух недель. Фармакокинетика эзетимиба не зависит от пола, возраста, функции почек или печени. Тем не менее, учитывая отсутствие данных о безопасности длительного применения, эзетимиб не рекомендуется назначать больным с умеренными или тяжелыми поражениями печени. Гиполипидемический эффект препарата хорошо коррелирует с его дозой и концентрацией в крови. При анализе эффективности лечения 399 больных T. Sudhop и K. Van Bergman [15] нашли, что при назначении эзетимиба в дозах 1,5 и 10 мг один раз в день уровень ХС ЛНП снизился соответственно на 12,7%, 15,8% и 19,4%, дальнейшее увеличение дозы сопровождалось лишь незначительным увеличением эффекта. Эзетимиб и его глюкуроновый метаболит выводятся с калом (90%) и мочой (10%) [16].

Эзетимиб слабо взаимодействует с другими агентами на уровне ферментов цитохрома P450 или N-ацетилтрансферазы [15–17]. Эзетимиб существенно не влияет на фармакокинетику таких лекарств, как статины, варфарин, глипизид, дигоксин, антацидные средства, пероральные контрацептивные препараты, циметидин [17, 18]. Одновременный прием холестирамина снижает концентрацию самого эзетимиба в плазме крови на 55%.

При назначении эзетимиба по 10 мг/сут. лицам с умеренной гиперхолестеринемией через 2 недели отмечалось снижение фракционной скорости всасывания ХС на 54% по сравнению с контролем ( $p<0,001$ ). Скорость синтеза ХС компенсаторно возрастала на 89%. Содержание общего ХС и ХС ЛНП в крови снижалось на 15,1% и 20,4%, соответственно [15].

В фазе II клинических испытаний у 432 больных с первичной гиперхолестеринемией монотерапия эзетимибом по 10 мг/сут. достоверно снизила ХС ЛНП на 18% ( $p<0,01$ ), и увеличила ХС липопротеинов высокой плотности (ЛВП) на 3,5% ( $p<0,01$ ) в сравнении с плацебо [19, 20]. В более широких испытаниях III фазы (1719 больных с первичной гиперхолестеринемией) подтверждено, что эзетимиб по 10 мг/сут. снижает ХС ЛНП примерно на 19%, хорошо переносится, не отличаясь существенно от плацебо по профилю побочных действий [21–23].

По данным Н. Davis и соавт. [24], эзетимиб эффективно подавляет прогрессирование экспериментального атеросклероза сонных артерий у мышей.

Комбинированная терапия статинами и эзетимибом позволяет достичь большего снижения общего ХС плазмы крови, чем монотерапия любым из этих препаратов, вследствие комплементарного действия этих классов лекарств на экзогенный и эндогенный источники ХС. В исследовании С. Ballantyne и соавт. [25] одновременное назначение эзетимиба 10 мг и симвастатина 10–80 мг в день у 628 больных с первичной гиперхолестеринемией дало дополнительное снижение ХС ЛНП на 13,8% ( $p<0,01$ ), триглицеридов на 7,5% ( $p<0,01$ ) и увеличение ХС ЛВП на 2,4% ( $p=0,03$ ) в сравнении с монотерапией симвастатином, что указывает на аддитивный эффект этих двух препаратов. При использовании эзетимиба в комбинации с различными статинами наблюдается дополнительное снижение ХС ЛНП на 6–20%, наряду с благоприятными изменениями уровней ХС ЛВП, ТГ и апо В-100 у больных с гиперлипидемиями [26–29].

Эффективность и безопасность добавления эзетимиба к проводимой терапии статинами оценивались в другом исследовании Н. Вaus и соавт. [19] у 769 больных с первичной гиперхолестеринемией, причем всем больным было показано дальнейшее снижение ХС ЛНП до уровня менее 2,6 ммоль/л. При комбинированной терапии отмечено дополнительное снижение ХС ЛНП на 21,4% в срав-

нении с группой статин+плацебо ( $p<0,001$ ). Необходимого снижения ХС ЛНП ( $<2,6$  ммоль/л) удалось достичь у 71,5% больных на комбинированной терапии и только у 18,9% на монотерапии статинами ( $p<0,001$ ).

Назначение 10 мг эзетимиба и начальной дозы статина (10 мг) позволяет быстро достичь такого же снижения ХС ЛНП, как длительное титрование статина до максимальной дозы 80 мг. Так, комбинация симвастатина и эзетимиба по 10 мг была значительно эффективнее ( $p<0,01$ ) в снижении ХС ЛНП, чем монотерапия симвастатином по 10, 20 и 40 мг. Если комбинированная терапия малыми дозами этих препаратов сразу снизила ХС ЛНП на 46%, то при последовательном назначении симвастатина по 10, 20, 40 и 80 мг соответствующее снижение ХС ЛНП составило 27%, 37%, 38% и 45% [30].

Лечение эзетимибом 10 мг и аторвастатином 10 мг было столь же эффективно, как и монотерапия аторвастатином 80 мг в снижении ХС ЛНП и более эффективно ( $p<0,01$ ), чем назначение аторвастатина по 10, 20 и 40 мг в сутки. При комбинированной терапии в указанных дозах ХС ЛНП снизился на 53%, тогда как при лечении одним аторвастатином по 10, 20, 40 и 80 мг снижение ХС ЛНП составило соответственно 37%, 42%, 45% и 54% [31]. Сходные результаты комбинированной терапии были получены при сочетании эзетимиба с такими статинами, как симвастатин [27, 31–34], аторвастатин [31, 35], розувастатин [36–38], ловастатин [27, 31], правастатин [31, 33].

Выраженный гиполипидемический эффект комбинированной терапии особенно важен при лечении больных с гетеро- или гомозиготной семейной гиперхолестеринемией, в частности, детей, находящихся на длительном лечении процедурами ЛНП-афереза. Дальнейшее подтверждение аддитивного эффекта получено в исследовании 50 больных с гомозиготной семейной гиперхолестеринемией, половина из которых получала также ЛНП-аферез [32].

В другом исследовании лечения семейной гиперхолестеринемии сравнивали комбинацию эзетимиба и аторвастатина или симвастатина в дозах 40–80 мг с эффектами монотерапии статинами в дозе 80 мг, при этом каждый режим оценивался по способности снижать ХС ЛНП по сравнению с уровнем, достигнутым аторвастатином или симвастатином 40 мг. Оказалось, что комбинация эзетимиб 10 мг плюс статин 80 мг дала дополнительное снижение ХС ЛНП на 20,5% ( $p=0,0001$ ) в сравнении с монотерапией статином. При особенно высоком уровне ХС ЛНП у больных с семейной гиперхолестеринемией можно снизить уровень ХС ЛНП на 60% сочетанием статинов с эзетимибом [27].

L. Simons и соавт. [35] изучали эффект добавления 10 мг эзетимиба у 191 больного с СД2 и у 195 больных с метаболическим синдромом, получавших лечение статинами. В той и другой группе комбинированная терапия эзетимибом и статинами была значительно эффективнее, чем монотерапия статинами в снижении уровней общего ХС, ХС ЛНП, аполипопротеина В, ТГ ( $p<0,001$  для всех показателей в сравнении с плацебо). Значительно больше больных достигли целевых уровней ХС ЛНП на комбинированной терапии, чем на монотерапии статинами ( $p<0,001$ ).

При комбинированной терапии симвастатином и эзетимибом отмечено также снижение С-реактивного белка на 35%, что почти вдвое больше, чем при монотерапии симвастатином (18%) [39]. Таким образом, эзетимиб оказывает потенцирующее действие на подавление неспецифического воспаления под влиянием статинов [39–41].

Неалкогольная жировая болезнь печени является компонентом метаболического синдрома, сопровождается резистентностью к инсулину, дислипидемией и увеличением риска сердечно-сосудистых осложнений. Экспериментальные исследования последних лет показывают, что эзетимиб улучшает печеночную чувствительность к инсулину, снижает воспаление, жировую инфи-

трацию, развитие стеатоза и фиброза печени [42–45]. Выраженное ожирение часто сопровождается жировой инфильтрацией не только печени, но и стенок желчного пузыря с нарушением его сократимости и воспалением. В связи с этим имеются предложения использовать эзетимиб и для лечения больных с холестестеатозом и холестериновыми камнями [46, 47].

Лечение эзетимибом по 10 мг/сут. в III фазе клинических испытаний хорошо переносилось, профиль безопасности эзетимиба не отличался от плацебо [48]. Частота нежелательных реакций на плацебо составила 64,3%, число прекративших лечение 3,8%, в группе эзетимиба 62,6% и 3,6%, соответственно. Клинически значимое повышение печеночных ферментов было одинаковым в обеих группах. Имеются лишь единичные описания миопатических реакций без увеличения риска рабдомиолиза [49]. Однако, представление о хорошей переносимости эзетимиба составлено на основании кратковременных наблюдений (до 12 недель), пока что мало известно о переносимости препарата при длительном лечении [50].

В настоящее время изучается долгосрочная эффективность комбинации фиксированных доз эзетимиба 10 мг и симвастатина 10–80 мг. В продаже имеется комбинированный препарат Инеджи (Виторин), содержащий симвастатина 10, 20 или 40 мг и эзетимиба 10 мг. С 2005 года проводится международное рандомизированное двойное слепое исследование эффективности виторина 10/40 в сравнении с симвастатином 40 мг у больных со стабилизированным острым коронарным синдромом (IMPROVE-IT) [51, 52]. Если уровень ХС ЛНП снизится недостаточно, доза симвастатина может быть увеличена до 80 мг. Клиническая эффективность будет оценена по суммарному показателю «смерть + крупное коронарное событие + инсульт». В июне 2010 закончено включение 18 000 больных, результаты исследования станут известны в 2015 году.

## Заключение

Внедрение в практику эзетимиба, обладающего совершенно новым механизмом действия, обещает дать дополнительный успех в лечении и профилактике атеросклероза, так как позволяет значительно эффективнее контролировать липидные нарушения. Основным показанием к применению эзетимиба является необходимость дополнительного снижения ХС ЛНП на фоне проводимой терапии статинами. Другим показанием является необходимость поддерживать целевой уровень ХС ЛНП в комбинации с малыми или умеренными дозами статинов, что позволяет уменьшить риск гепатотоксических реакций и миопатии, возможных при назначении максимальных доз статинов. Показанием к применению эзетимиба может быть монотерапия у больных с непереносимостью или резистентностью к статинам.

В последнее время обострилась дискуссия о роли эзетимиба в профилактике и лечении атеросклероза [53, 54]. До настоящего времени не известно, насколько эзетимиб способен снижать риск крупных сердечно-сосудистых осложнений при длительном применении. Последовательные сторонники снижения уровня ХС ЛНП по принципу «чем ниже, тем лучше» считают, что эзетимиб должен снижать сердечно-сосудистый риск, так как расширяет возможности врачей добиваться целевых уровней ХС ЛНП. Многие исследования последних 30 лет показывают, что осложнения атеросклероза действительно снижаются при снижении уровня ЛНП, независимо от того, каким механизмом достигнут гиполлипидемический эффект [55, 56]. Более консервативный подход состоит в ограниченном использовании эзетимиба только как препарата второго ряда до получения результатов долгосрочных испытаний. Ситуация возможно прояснится в 2015 году, когда станут известны результаты исследования IMPROVE-IT.

*Список литературы  
находится в редакции*

*Впервые опубликовано в журнале «Атеросклероз и дислипидемии», 1/2010; с.50-54*

# Сравнительная характеристика статинов. Современные представления о целевых уровнях липидов



Сафиуллина З.М., Михальчук Н.А., Шалаев С.В.

ГБОУ ВПО «Тюменская государственная медицинская академия» Минздрава РФ,  
Областной кардиологический диспансер ГБУЗ Тюменской области  
«Областная клиническая больница №1», г. Тюмень

**Терапия статинами остается основным подходом для нормализации липидного обмена и достижения целевого уровня ХСЛНП. Применение статинов является долговременной стратегией первичной и вторичной профилактики сердечно-сосудистых заболеваний и их осложнений. Представлен обзор результатов современных исследований статинов, подтверждающих эффективное позитивное влияние ингибиторов ГМГ-КоА-редуктазы на смертность от сердечно-сосудистых осложнений при хорошей переносимости и относительной безопасности этих средств. Анализируются целевые уровни атерогенных липидов, представленных в современных рекомендациях.**

В последнее время наметилась тенденция по снижению сердечно-сосудистой смертности в Российской Федерации. По предварительным данным Роскомстата, показатель смертности от сердечно-сосудистых заболеваний за 2013 г. составил 696,5 на 100 тыс. населения. Несмотря на положительную динамику, по этому показателю мы существенно отстаем от развитых стран мирового сообщества, где в среднем он составляет 150–200 чел. на 100 тыс. населения [1].

Атеросклероз – одна из основных причин заболеваемости и смертности в развитых странах. Одной из ведущих причин развития атеросклероза и ИБС является дислипидемия.

Ранее в эпидемиологических исследованиях было показано, что имеется прямая зависимость между уровнем общего холестерина (ХС), холестерина липопротеинов низкой плотности (ХСЛНП) и смертностью от ИБС. По результатам мета-анализа 14 рандомизированных исследований статинов [2] с включением данных о 90056 пациентах, снижение общего ХС и ХСЛНП до целевых уровней сопровождается достоверным уменьшением частоты развития фатальных и нефатальных сердечно-сосудистых осложнений.

Статины являются наиболее распространенным классом препаратов для лечения нарушений липидного обмена. Препараты этого класса

являются ингибиторами ГМГ-КоА-редуктазы – фермента, который определяет скорость синтеза ХС в клетке, превращающего 3-гидрокси-3-метилглутарилкоэнзим А в мевалоновую кислоту – предшественника стероидов. В результате угнетения ГМГ-КоА-редуктазы снижается внутриклеточное содержание ХС в печени и увеличивается экспрессия печеночных рецепторов к ХСЛНП; в результате содержание ХС ЛНП в крови снижается.

## Основные характеристики статинов

В настоящее время на фармацевтическом рынке представлены препараты группы статинов: ловастатин, симvastатин, правастатин, флуvastатин, аторvastатин, розувастатин. Статины различаются по своим физико-химическим и фармакологическим свойствам (табл. 1). Ловастатин, симvastатин и правастатин получены путем естественной ферментации грибов, флуvastатин, аторvastатин

**Шалаев Сергей Васильевич** – заслуженный деятель науки РФ, профессор, доктор медицинских наук, руководитель областного кардиологического диспансера ГБУЗ Тюменской области «Областная клиническая больница №1, заведующий кафедрой кардиологии Тюменской государственной медицинской академии, главный кардиолог Тюменской области

**Сафиуллина Земфира Мидхатовна** – д.м.н., профессор кафедры кардиологии Тюменской государственной медицинской академии

**Михальчук Никита Анатольевич** – ординатор кафедры кардиологии Тюменской государственной медицинской академии



и розувастатин являются полностью синтетическими. Правастатин, флювастатин, аторвастатин и розувастатин поступают в организм в активной форме, а лактоновое кольцо ловастатина и симвастатина гидролизуются после поступления в организм, поэтому эти статины считаются пролекарствами.

Большинство статинов метаболизируется при участии изоферментов 3A4 и 2C9 системы цитохрома печени P450. Через систему цитохрома P450 3A4 также осуществляется метаболизм следующих препаратов, часто применяющихся в

клинической практике: циклоспорин, эритромицин, фелодипин, лидокаин, мибефрадил, мидазолам, нифедипин, хинидин, тербинафин, триазолам, верапамил, варфарин. Цитохром P450 2C9 участвует в метаболизме следующих препаратов: атенолол, диклофенак, гексобарбитал, N-десметилдиазепам, толбутамид, варфарин. Конкурентное связывание фермента приводит к повышению концентрации статинов в плазме крови и, соответственно, к увеличению их потенциальных побочных эффектов.

Период полувыведения для боль-

шинства статинов составляет 2–3 час., аторвастатин и розувастатин отличаются более длительным периодом полувыведения (более 12 час.), что, несомненно, отражается и на их более выраженной способности снижать уровень атерогенных липидов (табл. 2).

Статины обладают как липидными, так и нелипидными (плейотропными) эффектами, к которым относят противовоспалительное, антипролиферативное и антиоксидантное действие.

В рандомизированных клинических исследованиях была убедитель-

Таблица 1. Фармакологическая характеристика статинов [1]

Препарат	Растворимость	T <sub>1/2</sub> , часы	Наличие активных метаболитов	Метаболизм
Ловастатин	жирорастворимый	2-3	+	Цитохром P450 3A4
Правастатин	водорастворимый	1.5-2	–	Сульфатирование
Флювастатин	жирорастворимый	1	–	Цитохром P450 2C9
Симвастатин	жирорастворимый	2	+	Цитохром P450 3A4
Аторвастатин	жирорастворимый	14	+	Цитохром P450 3A4
Розувастатин	водорастворимый	20	+	Цитохром P450 2C9 Цитохром P450 2C19

Таблица 2. Сравнительная эффективность статинов по данным исследования STELLAR [3]

Доза статина	Розувастатин	Аторвастатин	Симвастатин	Правастатин	Доза статина	Розувастатин	Аторвастатин	Симвастатин
ХС ЛНП								
10 мг	-46%	-37%	-28%	-20%	10 мг	-46%	-37%	-28%
20 мг	-52%	-43%	-35%	-24%	20 мг	-52%	-43%	-35%
40 мг	-55%	-48%	-39%	-30%	40 мг	-55%	-48%	-39%
80 мг	н/д	-51%	-46%	н/д	80 мг	н/д	-51%	-46%
Триглицериды								
10 мг	-20%	-20%	-12%	-8 %	10 мг	-20%	-20%	-12%
20 мг	-24%	-23%	-18%	-8%	20 мг	-24%	-23%	-18%
40 мг	-26%	-27%	-15%	-13%	40 мг	-26%	-27%	-15%
80 мг	н/д	-28%	-18%	н/д	80 мг	н/д	-28%	-18%
ХС ЛВП								
10 мг	+8%	+6%	+5%	+3%	10 мг	+8%	+6%	+5%
20 мг	+10%	+5%	+6%	+4%	20 мг	+10%	+5%	+6%
40 мг	+10%	+4%	+5%	+6%	40 мг	+10%	+4%	+5%
80 мг	н/д	+2%	+7%	н/д	80 мг	н/д	+2%	+7%

Примечание: н/д – нет данных

тельно показана не только высокая гиполипидемическая эффективность статинов, но и эффективное снижение смертности от сердечно-сосудистых заболеваний и общей смертности как при первичной, так и при вторичной профилактике атеросклероза (табл. 3).

Достоверное снижение общей смертности на терапии статинами было документировано в исследованиях по вторичной профилактике: 4S (симвастатин 20–40 мг в день), LIPID (правастатин 40 мг в день), HPS (симвастатин 40 мг в день), ASCOT-LLA (аторвастатин 10 мг в день), CARDS (аторвастатин 10 мг в день), PROVE-IT-TIMI 22 и TNT (аторвастатин 80 мг в день), и по первичной профилактике – JUPITER (розувастатин 20 мг в день), WOSCOPS (правастатин 20–40 мг в день).

Для выработки оптимального ведения пациента и для назначения адекватной терапии необходимо разделение пациентов по категории риска. В Европейских странах и в России выделяют 4 категории риска: очень высокий, высокий, умеренный и низкий риск. Целевые уровни ХСЛНП, которые рекомендуется достичь при лечении, представлены в

табл. 4. В российских и европейских рекомендациях [1, 4] у пациентов группы очень высокого риска целевой уровень ХСЛНП составляет < 1,8 ммоль/л (менее ~ 70 мг/дл) и/или, в случае невозможности его достижения, рекомендуется снизить уровень ХСЛНП на 50% от исходного значения (табл. 4). У пациентов из группы высокого риска целевой уровень ХСЛНП составляет < 2,5 ммоль/л (менее ~ 100 мг/дл). У пациентов из группы умеренного риска целевой уровень ХСЛНП составляет < 3,0 ммоль/л (менее ~ 115 мг/дл). Процент снижения ХСЛНП, необходимый для достижения целевого уровня в зависимости от исходного уровня, рассчитанный на основании рекомендаций ESC/EAS [4], представлен в табл. 5.

#### Исследования последних лет, посвященные применению статинов

В исследованиях последних лет с использованием аторвастатина и розувастатина была продемонстрирована возможность не только стабилизации, но и обратного развития атеросклеротических бляшек в коронарных артериях (REVERSAL,

ASTEROID, ESTABLISH). Современные исследования статинов доказали их эффективность и безопасность у больных артериальной гипертензией (ASCOT), сахарным диабетом 2 типа (CARDS), острым коронарным синдромом (MIRACLE, PROVE IT).

В многоцентровом проспективном рандомизированном открытом исследовании III b-фазы с 3 параллельными группами LUNAR (Limiting Undertreatment of Lipids in Acute Coronary Syndrome with rosuvastatin) [5] сравнивалась эффективность влияния приема розувастатина 20 мг, розувастатина 40 мг и аторвастатина 80 мг в сутки на концентрацию ХСЛНП у больных с острым коронарным синдромом. Больных наблюдали в течение 12 недель. В исследование включали пациентов 18–75 лет, которые были госпитализированы по поводу острого коронарного синдрома в течение 48 ч. после развития симптомов ишемии миокарда. В течение 12 ч. после развития симптомов концентрация ХСЛНП в крови должна была быть более 1,8 ммоль/л, а уровень триглицеридов – менее 5,65 ммоль/л.

Исходно средние концентрации ХСЛНП были сопоставимы во всех

Таблица 3. Снижение сердечно-сосудистой и общей смертности в основных исследованиях статинов

Исследование	Статины	Общая смертность, %	Смертность от ИБС, %	Все случаи инсультов, %
4S	Симвастатин	-30	-42	-38
LIPID	Правастатин	-23	-24	-20
CARE	Правастатин	-9	-20	-31
HPS	Симвастатин	-12	-17	-27
GREACE	Аторвастатин	-43	-47	-47

Таблица 4. Оптимальные значения липидных параметров (в ммоль/л) в зависимости от категории риска [1]

Липидные параметры	В популяции (низкий риск)	Пациенты с умеренным риском	Пациенты с высоким риском	Пациенты с очень высоким риском
ОХС	<5,5	<5,0	<4,5	<4,0
ХС ЛНП*	<3,5	<3,0	<2,5	<1,8
ХС ЛВП**	муж.>1.0 жен.>1.2	муж.>1.0 жен.>1.2	муж.>1.0 жен.>1.2	муж.>1.0 жен.>1.2
ТГ	<1.7	<1.7	<1.7	<1.7

Примечание: \*уровень ХС ЛНП (в ммоль/л) рассчитывается по следующей формуле Фридвальда: ХС ЛНП= ОХС – (ХС ЛВП+ТГ/2,2). Это основной показатель для определения целевого уровня терапии. Формулой Фридвальда можно пользоваться, если уровень ТГ < 4,0 ммоль/л;

\*\*чем выше уровень ХС ЛВП, тем ниже у пациента риск развития атеросклероза («отрицательный» фактор риска при значении 1,6 ммоль/л).

Таблица 5. Процент снижения ХСЛНП, необходимый для достижения целевого уровня в зависимости от исходного уровня [4]

Исходный ХС ЛНП, ммоль/л	Целевой ХС ЛНП <1.8 ммоль/л <sup>2</sup>	Целевой ХС ЛНП, <2.5 ммоль/л <sup>2</sup>	Целевой ХС ЛНП <3.0 ммоль/л <sup>2</sup>
>6.2	>70%	>60%	>55%
5.2–6.2	65–70%	50–60%	40–55%
4.4–5.2	60–65%	40–50%	30–45%
3.9–4.4	55–60%	35–40%	25–30%
3.4–3.9	45–55%	25–35%	10–25%
2.9–3.4	35–45%	10–25%	<10%
2.3–2.9	22–35%	<10%	–
1.8–2.3	<22%	–	–

3 группах и находились в диапазоне от 3,44 до 3,59 ммоль/л. В различных подгруппах больных с нестабильной стенокардией, инфарктом миокарда без подъема сегмента ST и инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST, с наличием и отсутствием ожирения были получены примерно одинаковые результаты. Снижение концентрации ХСЛНП при использовании розувастатина 40 мг в сутки было более выраженным, чем в случае приема аторвастатина 80 мг в сутки через 12 недель терапии ( $p=0,02$ ). Снижение концентрации ХСЛНП при приеме розувастатина 20 мг в сутки было сопоставимым с таковым при применении аторвастатина 80 мг в сутки через 12 недель лечения, но менее выраженным через 2 недели ( $p<0,01$ ) и 6 недель ( $p=0,04$ ) лечения. Исходно средняя концентрация ХСЛВП была схожей во всех 3 группах, составляя примерно 1,01 ммоль/л. Увеличение концентрации ХСЛВП в целом через 6 и 12 недель в группе розувастатина 20 мг в сутки ( $p<0,01$ ) и группе розувастатина 40 мг в сутки ( $p<0,001$ ) было более выраженным, чем в группе аторвастатина 80 мг в сутки.

Таким образом, применение розувастатина 40 мг в сутки у больных с ОКС сопровождалось более эффективным снижением концентрации ХСЛНП, повышением концентрации ХСЛВП в сравнении с приемом аторвастатина 80 мг в сутки. В качестве ограничения исследования следует отметить отсутствие жестких конечных точек в отношении развития сердечно-сосудистых осложнений.

Исследования PROVE IT, TNT, IDEAL доказали эффективность агрессивной липидснижающей терапии в сравнении со стандартной терапией как у больных ОКС, так и у больных стабильной ИБС, что явилось основанием для введения более низких целевых уровней ХСЛНП у пациентов с высоким и очень высоким риском развития сердечно-сосудистых осложнений. Различия в уровнях ХСЛНП – 77 мг/дл (2,0 ммоль/л) и 101 мг/дл (2,6 ммоль/л) – между двумя группами больных в исследовании TNT обеспечивалось использованием двух доз аторвастатина – 80 и 10 мг/сут., что отразилось в абсолютном снижении частоты основных сердечно-сосудистых событий на 2,2% и относительном уменьшении риска на 22% (относительный риск 0,78, 95% доверительный интервал от 0,69 до 0,89;  $p<0,001$ ).

В исследовании IDEAL у больных, перенесших инфаркт миокарда, интенсивное снижение ХСЛНП на фоне терапии аторвастатином 80 мг/сутки в сравнении с терапией симвастатином 20 мг/сутки, не привело к достоверному уменьшению первичных исходов, к которым относили основные коронарные события, но уменьшило риск других составных вторичных конечных точек и нефатального острого инфаркта миокарда.

По результатам дополнительного анализа исследований REVERSAL и PROVE IT [6] у больных ИБС уменьшение риска сердечно-сосудистых осложнений и снижение скорости прогрессирования атеросклероза

при интенсивном лечении аторвастатином 80 мг/сутки (в сравнении с умеренным лечением правастатином 40 мг/сутки) было достоверно связано с более выраженным снижением уровней как атерогенных липидов, так и СРБ.

Влияние розувастатина на сердечно-сосудистую и общую смертность изучалось в особых популяциях больных: пациенты с высоким уровнем СРБ, с тяжелой ХСН.

В исследовании JUPITER у людей без явного сердечно-сосудистого или воспалительного заболевания с ХСЛНП менее 130 мг/дл или 3,36 ммоль/л (медиана 108 мг/дл или 2,79 ммоль/л), имеющих повышенный (2 мг/л и более) СРБ, при применении 20 мг/сут розувастатина был достигнут уровень ХСЛНП 55 мг/дл или 1,42 ммоль/л (медиана), что сопровождалось достоверным положительным влиянием на первичную конечную точку (инфаркт миокарда, инсульт, процедура реваскуляризации, госпитализация из-за нестабильной стенокардии или смерть от сердечно-сосудистых причин), и смертность от любой причины. Испытание, первоначально рассчитанное на 4 года, было прекращено досрочно, медиана длительности наблюдения составила 1,9 года. Результаты исследования поставили вопрос о том, насколько измерение СРБ может помочь определить лечение у людей с низким риском.

Эффективность и безопасность розувастатина у пациентов с сердечной недостаточностью изучалась в



исследованиях CORONA, GISSI-HF.

В исследовании CORONA оценивались эффективность и безопасность применения розувастатина в дозе 10 мг/сут у пожилых больных ИБС с сердечной недостаточностью II-IV класса по NYHA и фракцией выброса не выше 40% (не выше 35% при II классе NYHA). Впервые в крупном рандомизированном испытании обусловленное статином выраженный снижение ХСЛНП (на 45%) и СРБ (на 37%) не сопровождалось практически никаким существенным положительным клиническим эффектом на сердечно-сосудистые осложнения и смертность от всех причин. Несмотря на это, применение розувастатина у больных более старшего возраста с систолической сердечной недостаточностью позволило уменьшить число сердечно-сосудистых госпитализаций и не вызвало проблем безопасности. Результаты исследования GISSI-HF подтвердили нецелесообразность назначения статинов больным с ХСН. В рандомизированном двойном слепом плацебо-контролируемом исследовании у больных с ХСН любой этиологии розувастатин в дозе 10 мг в день при длительности наблюдения около 4 лет не оказал влияния на клинические исходы ИБС.

#### Побочные эффекты при использовании статинов

В соответствии с современными рекомендациями больные с ИБС, атеросклерозом периферических артерий, ишемическим инсультом, пациенты, страдающие СД 2 или 1 типа с повреждением органов-мишеней и с микроальбуминурией, пациенты с умеренными или тяжелыми

хроническими заболеваниями почек (скорость клубочковой фильтрации (СКФ) < 60 мл/мин/1,73м<sup>2</sup>), пациенты с 10-летним риском сердечно-сосудистой смерти по шкале SCORE ≥ 10% относятся к категории очень высокого риска, что увеличивает количество пациентов, нуждающихся в терапии статинами. Новые тенденции в применении статинов: расширение показаний, более низкие целевые уровни липидов, более интенсивные режимы терапии с повышением доз используемых препаратов сопряжены с неизбежным увеличением побочных реакций и диктуют необходимость учитывать безопасность проводимой терапии. По данным завершенных клинических исследований повышение активности печеночных ферментов (АСТ, АЛТ) наблюдается у 1–5% больных. Если уровень ферментов превышает в 3 раза верхние границы нормальных значений, прием статинов следует прекратить. В случаях умеренного повышения уровня печеночных ферментов можно ограничиться снижением дозы препарата с последующим периодическим контролем уровня АСТ/АЛТ. Пациентам с хроническими болезнями печени, неалкогольным стеатогепатитом или жировым гепатозом с нормальным уровнем печеночных ферментов терапия статинами не противопоказана.

В 0,1–3% случаев при приеме статинов наблюдаются миалгии и миопатии. С точки зрения фармакокинетики, миопатии чаще наблюдаются у лиц, принимающих статины, которые метаболизируются через изоформу 3A4 цитохрома P-450. Риск развития миопатий и рабдомиолиза выше у лиц пожилого возраста, женщин, больных с почечной/пече-

ночной недостаточностью, гипотиреозом, при сопутствующей терапии циклоспорином, фибратами и антибиотиками-макролидами.

По результатам 21 рандомизированного клинического исследования со статинами миопатия имела место у 5, а рабдомиолиз – у 1,6 пациентов на 100 тыс. пациенто-лет [7]. Мета-анализ 13 клинических исследований показал, что гипохолестеринемическая терапия статинами способствует сохранению скорости клубочковой фильтрации и уменьшению протеинурии у больных с почечной патологией, то есть обладает ренопротективными свойствами [8]. У больных сахарным диабетом, находящихся на гемодиализе, также доказана безопасность применения статинов, при этом частота развития миопатии и миалгии была сравнима в группах аторвастатина и плацебо, случаев рабдомиолиза или развития поражения печени зарегистрировано не было [9].

В исследованиях 4S, LIPID, PROSPER, LIPS, HPS, ASCOT-LLA частота повышения КФК > 10 ВПН с или без миопатий на фоне приема статинов встречалась в 0,17–0,27 % случаев.

#### Заключение

Класс ингибиторов ГМГ-КоА-редуктазы подтвердил эффективное влияние на снижение смертности от сердечно-сосудистых осложнений при хорошей переносимости и относительной безопасности этих средств. С современных позиций гиполипидемическая терапия статинами является долговременной стратегией первичной и вторичной профилактики сердечно-сосудистых заболеваний и их осложнений.

#### Список литературы

1. Диагностика и коррекция нарушений липидного обмена с целью профилактики и лечения атеросклероза. Российские рекомендации (V пересмотр). – М., 2012.
2. Efficacy and safety of cholesterol-lowering treatment: prospective meta-analysis of data from 90 056 participants in 14 randomised trials of statins. *Lancet* 2005; 366: 1267–78.
3. Jones PH, Davidson MH, Stein EA et al. STELLAR Study Group. Comparison of the efficacy and safety of rosuvastatin versus atorvastatin, simvastatin, and pravastatin across doses (STELLAR Trial). *Am J Cardiol* 2003; 92: 152–60. 4. ESC/EAS guidelines for the management of dyslipidaemias // *European Heart Journal* 2011; 32 (14) : 1769–1818.
5. Pitt B, Loscalzo J, Mouny J et al. Comparison of Lipid-Modifying Efficacy of Rosuvastatin Versus Atorvastatin in Patients With Acute Coronary Syndrome (from the LUNAR Study). *Am J Cardiol* 2012; 109: 1239–46.
6. Ridker PM, Danielson E, Fonseca FAH et al. Rosuvastatin to prevent vascular events in men and women with elevated C-reactive protein. *NEJM* 2008; 359: 2195–207.
7. Law M, Rudnicka AR. Statin safety: a systemic review. *Am J Cardiol* 2006; 97(Suppl): 52C.60.
8. Fried LF, Orchard TJ, Kasiske BL. Effect of lipid reduction on the progression of renal disease: a meta-analysis. *Kidney Int* 2001; 59: 260.9.
9. Wanner C, Krane V, Marz W, et al. Atorvastatin in patients with type 2 diabetes mellitus undergoing hemodialysis. *N Engl J Med* 2005; 353: 238.48.

# Инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата

# РОЗУКАРД®

УТВЕРЖДЕНА  
Приказом председателя  
Комитета контроля медицинской  
и фармацевтической деятельности Министерства  
здравоохранения Республики Казахстан  
от 07.12. 2012 г. №968



**Торговое название**  
РОЗУКАРД®

**Международное непатентованное  
название**  
Розувастатин

**Лекарственная форма**

Таблетки, покрытые пленочной оболочкой 10 или 20 мг

**Состав**

Одна таблетка содержит:

**активное вещество** – розувастатин 10 или 20 мг (в виде розувастатина кальция 10,4 мг или 20,8 мг соответственно);

**вспомогательные вещества, сердцевина:** лактоза моногидрат, целлюлоза микрокристаллическая, натрия кро-скаремеллоза, кремния диоксид коллоидный безводный, магния стеарат;

**состав пленочной оболочки:** гипромеллоза 2910/5, титана диоксид E171, макроголь 6000, тальк, железа (III) оксид красный E172;

**Описание**

Таблетки овальной формы, с двояковыпуклой поверхностью, покрытые пленочной оболочкой, светло-розового цвета с риской на одной стороне (для дозировки 10 мг).

Таблетки овальной формы, с двояковыпуклой поверхностью, покрытые пленочной оболочкой розового цвета (для дозировки 20 мг).

**Фармакотерапевтическая группа**

Гиполипидемические препараты. ГМГ-КоА редуктазы ингибиторы. Код АТХ C10AA07

**Фармакологические свойства**

**Фармакокинетика**

Максимальные концентрации розувастатина в плазме достигаются примерно через 5 часов после перорального приема. Абсолютная биодоступность составляет примерно 20%.

Розувастатин в большом количестве поглощается печенью, которая является первичным местом синтеза холестерина и клиренса LDL-C. Объем распределения розувастатина составляет примерно 134 л. Примерно 90% розувастатина связаны с протеинами плазмы, в основном с альбумином.

Розувастатин подвергается внутреннему метаболизму (примерно 10%). Исследования метаболизма in vitro с использованием человеческих гепатоцитов указывают на то, что розувастатин является слабым веществом для метаболизма, основанного на цитохроме P450. CYP2C9 был основным вовлеченным изоферментом, 2C19, 3A4 и 2D6 были вовлечены в меньшей степени. Основные выявленные метаболиты являются метаболиты N-десметила и лактона. Метаболит N-десметил примерно на 50% активный, чем розувастатин, тогда как лактон является клинически неактивной. На долю розувастатина приходится более 90% активности циркулирующего ингибитора редуктазы ГМГ-КоА.

Примерно 90% дозы розувастатина выделяется в неизмененном виде вместе со стулом (и состоят из поглощенного и непоглощенного активного вещества), а остальная часть выделяется вместе с мочой. Период выведения препарата из плазмы составляет 19 часов. Период выведения препарата из организма не увеличивается при увеличении дозы. Средний геометрический клиренс плазмы составляет примерно 50 литров в час (коэффициент вариации 21,7%). Как и при приеме прочих ингибиторов редуктазы ГМГ-КоА, всасывание розувастатина печенью вовлекает в процесс мембранный транспортер OATP-C. Этот транспортер важен для процесса выведения розувастатина печенью.

Системное действие розувастатина возрастает пропорционально дозе. В фармакокинетических параметрах после приема нескольких суточных доз изменения отсутствуют.

**Фармакодинамика**

РОЗУКАРД® является селективным и конкурентоспособным ингибитором редуктазы ГМГ-КоА, фермента, ограничивающего скорость, который преобразует 3-гидрокси-3-метилглутарилловый кофермент А в мевалонат, предшественник холестерина. Первичным местом действия РОЗУКАРД® является печень, целевой орган для снижения холестерина.

РОЗУКАРД® увеличивает количество печеночных LDL рецепторов на клеточной поверхности, повышая усвоение и катаболизм LDL, и подавляет печеночный синтез VLDL, тем самым снижает общее количество холестерина VLDL и LDL.

РОЗУКАРД® снижает повышенный уровень общего, LDL-холестерина и триглицеридов, и увеличивает уровень HDL-холестерина. Он также снижает ApoB, не-HDL-C, VLDL-C, VLDL-TG и увеличивает ApoA-I. РОЗУКАРД® также снижает коэффициенты LDL-C/HDL-C, общий C/HDL-C и не-HDL-C/HDL-C, а также ApoB/ApoA-I.

Терапевтический эффект появляется через неделю после начала лечения, и 90% максимальной реакции наблюдаются через 2 недели. Максимальная реакция обычно наступает через 4 недели, и сохраняется в последующее время.

РОЗУКАРД® эффективен для лечения взрослых, страдающих гиперхолестеринемией, в сочетании гипертриглицеридемией или без нее, независимо от расы, пола или возраста, а также в специфических популяциях, как диабетики или пациенты с наследственной гиперхолестеринемией.

**Показания к применению**

- первичная гиперхолестеринемия (тип IIa, включая семейную гетерозиготную гиперхолестеринемию) или смешанная дислипидемия (тип IIb) в качестве дополнения к диете, когда диета и другие немедикаментозные методы лечения (например, физические упражнения, снижение массы тела) оказываются недостаточными
- семейная гомозиготная гиперхолестеринемия в качестве дополнения к диете и другой липидснижающей терапии (например, ЛПНП-аферез), или в случаях, когда подобная терапия не подходит пациенту
- в качестве дополнения к диете для замедления прогрессирования атеросклероза у взрослых пациентов как часть терапии для снижения уровней общего холестерина (ОХС) и ХС ЛПНП до целевых уровней
- профилактика сердечно-сосудистых осложнений у взрослых пациентов с повышенным риском развития атеросклеротического сердечно-сосудистого заболевания в качестве вспомогательной терапии.

**Способ применения и дозы**

Перед началом лечения пациент должен перейти на стандартную гиполипидемическую диету, поддерживаемую на протяжении всего периода лечения. Доза должна быть определена индивидуально в соответствии с целью терапии и реакцией пациента.

РОЗУКАРД® можно принимать в любое время суток, вместе с едой или натощак.

**Лечение гиперхолестеринемии**

Рекомендуемая начальная доза составляет 5 мг или 10 мг перорально один раз в день для пациентов, не принимающих статины или перешедших с другого ингибитора ГМГ-КоА редуктазы. Прием дозы в 5 мг в день можно получить путем разделения таблетки в 10 мг вдоль по раздвительной линии.

Выбор начальной дозы должен учитывать индивидуальный уровень холестерина у пациента и риска сердечно-сосудистых заболеваний, а также потенциальный риск отрицательных реакций. Через 4 недели, если потребуются, дозу можно подкорректировать. С учетом увеличения побочных реакций при приеме дозы в 40 мг по сравнению с более низкими дозами, конечное титрование до максимальной дозы в 40 мг должно быть рассмотрено только через другие 4 недели лечения и только у пациентов с высокой гиперхолестеринемией и с высоким риском сердечно-сосудистых заболеваний (в частности, у пациентов с наследственной гиперхолестеринемией),

которые не достигают цели лечения с дозой в 20 мг, и которые будут находиться под медицинским наблюдением. При приеме дозы в 40 мг рекомендуется наблюдение специалиста.

**Профилактика сердечно-сосудистых заболеваний**

Для снижения риска сердечно-сосудистых заболеваний рекомендуемая доза составляет 20 мг ежедневно.

**Дети**

Для детей старше 10 лет и подросткового возраста с наследственной гиперхолестеринемией обычная начальная доза составляет 5 мг в день. Обычная доза колеблется от 5 до 20 мг раз в день. Титрование должно осуществляться в соответствии с индивидуальной реакцией и переносимостью детей, согласно рекомендациям по лечению детей. Дети и подростки должны придерживаться стандартной диеты по снижению уровня холестерина в организме перед тем, как начать принимать РОЗУКАРД®; эта диета должна поддерживаться на протяжении всего периода лечения РОЗУКАРД®ом. Среди детей безопасности и эффективность доз свыше 20 мг изучены не были.

Таблетка в 40 мг не подходит для пациентов детского возраста.

РОЗУКАРД® не рекомендуется детям младше 10 лет.

**Прием препарата людьми пожилого возраста**

Пациентам в возрасте > 70 лет рекомендуется начальная доза в 5 мг. По причине возраста коррекция дозы не требуется.

**Дозировка для пациентов с нарушением почечной функции**

Для пациентов с легким или умеренным нарушением почечной функции коррекция дозы не требуется. Рекомендуемая начальная доза составляет 5 мг для пациентов с умеренным нарушением почечной функции (клиренс креатинина < 60 мл/мин). Доза в 40 мг противопоказана пациентам с умеренным нарушением почечной функции. Прием РОЗУКАРД®а для пациентов с выраженным нарушением почечной функции противопоказан во всех дозах.

**Дозировка для пациентов с нарушением функции печени**

У пациентов с отметкой Child-Pugh 7 или ниже увеличения в воздействии РОЗУКАРД®а на систему не наблюдалось. Тем не менее, увеличенное воздействие на систему наблюдалось у пациентов с отметками Child-Pugh 8 и 9. У таких пациентов должна быть проверена почечная функция. Информация о приеме препарата пациентами с отметками Child-Pugh выше 9 отсутствует. РОЗУКАРД® противопоказан пациентам с активным заболеванием печени.

**Раса**

Увеличенное воздействие на систему наблюдалось у пациентов азиатского происхождения. Для пациентов азиатского происхождения рекомендуемая начальная доза составляет 5 мг. Для этих пациентов доза в 40 мг противопоказана.

**Дозировка для пациентов с предрасположением к миопатии**

Для пациентов с предрасположением к миопатии рекомендуемая начальная доза составляет 5 мг. Доза в 40 мг противопоказана некоторым из этих пациентов.

**Побочные действия**

Часто (> 1/100, < 1/10)

- головная боль, головокружение
- тошнота, боли в животе, запор
- миалгии
- астенический синдром
- сахарный диабет (у пациентов с уровнем глюкозы в крови натощак 5,6 – 6,9 ммоль/л)

Нечасто (> 1/1000, < 1/100)

• зуд, сыпь, крапивница

Редко (> 1/10 000, < 1/1 000)

- реакции повышенной чувствительности, включая ангионевротический отек
- миопатия, рабдомиолиз



- повышение уровня «печеночных» трансаминаз, панкреатит

Очень редко (< 1/10 000)

- желтуха, гепатит
- полинейропатия
- потеря памяти
- гематурия
- артралгии
- депрессия, расстройства сна
- половая дисфункция

Единичные случаи

- интерстициальные заболевания легких У пациентов, получавших Розукард®, может выявляться протеинурия. В большинстве случаев протеинурия уменьшается или исчезает в процессе терапии и не означает возникновения острого или прогрессирования существующего заболевания почек. Как и при применении других ингибиторов ГМГ-КоА-редуктазы, частота возникновения побочных эффектов носит дозозависимый характер.

## Противопоказания

- повышенная чувствительность к розувастатину или любому из компонентов препарата
- заболевания печени в активной фазе, включая стойкое повышение сывороточной активности трансаминаз и любое повышение активности трансаминаз в сыворотке крови (более чем в 3 раза по сравнению с верхней границей нормы)
- выраженные нарушения функции почек (клиренс креатинина менее 30 мл/мин)
- миопатии
- одновременный приём циклоспорина
- беременность, период лактации, отсутствие адекватных методов контрацепции
- предрасположенность к развитию миотоксических осложнений
- наследственная непереносимость галактозы, лактазная недостаточность или синдром мальабсорбции глюкозы и галактозы

Для дозы 40 мг

- почечная недостаточность средней степени тяжести (клиренс креатинина менее 60 мл/мин)
- гипотиреоз
- состояния, которые могут приводить к повышению плазменной концентрации розувастатина
- одновременный приём фибратов
- пациенты азиатской расы
- мышечные заболевания в анамнезе
- миотоксичность на фоне приема других ингибиторов ГМГ –КоА – редуктазы или фибратов в анамнезе
- злоупотребление алкоголем.

## Лекарственные взаимодействия

**Циклоспорин:** совместное применение приводит к повышению концентрации Розукарда® в плазме крови в 7 раз. Не влияет на плазменную концентрацию циклоспорина.

**Антагонисты витамина К:** как и в случае с прочими ингибиторами редуктазы НМС-СоА, начало лечения или титрование повышением дозы розувастатина у пациентов, одновременно принимающих антагонисты витамина К (напр., варфарин или другой кумариновый антикоагулянт), может вызвать увеличение международного нормализованного отношения (МНО). Прекращение или титрование с понижением дозы розувастатина может привести к снижению МНО. В таких случаях, желателен соответствующий мониторинг МНО.

**Гемфиброзил и прочие липидснижающие препараты:** одновременный прием розувастатина и гемфиброзила привел к двукратному увеличению  $C_{\text{макс}}$  розувастатина и АУС. На основании данных из специфических исследований взаимодействия, никакого важного фармакокинетического взаимодействия с фенофибратом не получено, тем не менее, возможны фармакодинамическое взаимодействие. Гемфиброзил, фенофибрат, прочие фибраты и ниацин (никотиновая кислота) в дозе, снижающие уровень липидов (> или равные 1г/день) увеличивают риск миопатии при одновременном приеме с ингибиторами редуктазы ГМГ-КоА, вероятно, из-за того, что они могут вызвать миопатию, если принимать их самостоятельно. Доза в 40 мг противопоказана при одновременном приеме фибрата. Такие пациенты должны начать лечение с дозы в 5 мг.

**Зетимиб:** Одновременный прием розувастатина и зетимиба не вызывал изменений в АУС или в  $C_{\text{макс}}$  для обоих лекарств. Тем не менее, фармакодинамическое взаимодействие, в отношении побочных эффектов, между розувастатином и зетимибом нельзя исключить.

**Ингибиторы протеазы:** несмотря на то, что точный механизм взаимодействия неизвестен, одновременный прием ингибитора протеазы может значительно увеличить действие розувастатина. Следовательно, одновременный прием розувастатина пациентами с ВИЧ, которые принимают ингибиторы протеазы, не рекомендуется.

**Антациды:** одновременный прием розувастатина с суспензией антацида, содержащей алюминий и гидроксид магния, привел к увеличению концентрации розувастатина в плазме примерно на 50%. Это действие смягчалось при приеме антацида через 2 часа после розувастатина.

**Эритромицин:** одновременный прием розувастатина и эритромицина привел к увеличению АУС<sub>(0-6)</sub> на 20% и к снижению  $C_{\text{макс}}$  розувастатина на 30%. Это взаимодей-

ствие может являться результатом увеличения количества сокращений кишечника, вызванного эритромицином.

**Пероральные контрацептивы/гормонзамещающая терапия (НРТ):** одновременный прием розувастатина и перорального контрацептива вызвал увеличение АУС этинил эстрадиола и норгестрела на 26% и 34% соответственно. Эти увеличенные уровни в плазме должны учитываться при выборе доз перорального контрацептива. Фармакокинетические данные о женщинах, одновременно принимающих розувастатин и гормонзамещающие препараты, отсутствуют, и, следовательно, схожее действие исключить нельзя. Тем не менее, комбинация препаратов широко применялась женщинами в клинических исследованиях, и хорошо ими переносилась.

**Ферменты цитохрома P450:** результаты исследований in vitro и in vivo показывают, что розувастатин не является ингибитором или индуктором изоферментов цитохрома P450. Кроме того, розувастатин является слабым субстратом для этих изоферментов. Между розувастатином и флуконазолом (ингибитор CYP2C9 и CYP3A4) или кетоконазолом (ингибитор CYP2A6 и CYP3A4) никаких клинически значимых взаимодействий не наблюдалось. Одновременный прием итраконазола (ингибитор CYP3A4) и розувастатина привел к увеличению АУС розувастатина на 28%. Это небольшое увеличение не носит клинически значимого характера. Следовательно, лекарственные взаимодействия, связанные с метаболизмом, опосредованным цитохромом P450, не ожидаются.

## Особые указания

**Влияние на почки**

Протеинурия, выявляемая при анализе в большинстве случаев, имеют тубулярную природу, и была выявлена у пациентов, принимавших принимавших более высокие дозы розувастатина, в частности, 40 мг, и в большинстве случаев имела переходный или преходящий характер.

Протеинурия не является показателем острого или прогрессирующего почечного заболевания. Серьезные нарушения почечной функции чаще встречаются при приеме дозы в 40 мг. Оценка почечной функции должна учитываться во время стандартного периода наблюдения за пациентами, которые принимали препарат в дозах по 40 мг.

**Влияние на скелетные мышцы,** напр., миалгия, миопатия и, в редких случаях, рабдомиолиз наблюдались у всех пациентов, независимо от дозы, и в частности, при дозах > 20 мг. Очень редкие случаи рабдомиолиза были отмечены при приеме зетимиба в комбинации с ингибиторами редуктазы ГМГ-КоА. Нельзя исключать фармакодинамическое взаимодействие, и нужно проявлять осторожность при комбинированном приеме препаратов. Как и прочие ингибиторы редуктазы ГМГ-КоА, число случаев рабдомиолиза в связи с приемом розувастатина было выше при дозах в 40 мг.

**Измерение креатин киназы**

Креатинкиназу (КК) нельзя измерять после интенсивной физической нагрузки или в присутствии вероятной альтернативной причины увеличения КК, которая может помешать правильной интерпретации результата. Если уровни КК значительно увеличены в начале (> 5хULN), в течение 5-7 дней нужно провести повторный анализ. Если повторный анализ подтверждает начальный уровень КК >5хULN, лечение начинать нельзя.

**Перед лечением**

Розувастатин, как и другие ингибиторы редуктазы ГМГ-КоА, нужно с осторожностью прописывать пациентам, у которых имеют факторы предрасположенности к миопатии/острому некрозу скелетных мышц. Эти факторы включают

- нарушение почечной функции,
- гипотиреоз,
- индивидуальные или наследственные мышечные нарушения,
- имевшая место в истории болезни мышечная токсичность с другим ингибитором редуктазы ГМГ-КоА или фибратом,
- злоупотребление алкоголем,
- возраст > 70 лет,
- случаи, когда может наблюдаться увеличение уровней в плазме,
- одновременный прием фибратов.

У этих пациентов риск от лечения должен быть сопоставлен с возможной пользой, и рекомендуется клинический мониторинг. Если уровни КК значительно увеличены в исходной точке (>5хULN), лечение начинать нельзя.

**Во время лечения**

Необходимо просить пациентов, чтобы они информировали, если они будут испытывать необъяснимую боль в мышцах, слабость или судороги, в частности, в сопровождении недомогания или лихорадки. У этих пациентов должны быть измерены уровни КК. Лечение должно быть прервано, если уровни КК значительно увеличены (>5хULN), или если мышечные симптомы носят серьезный характер, и вызывают ежедневно чувство дискомфорта (даже если уровни СК <=5хULN). Если симптомы исчезнут и уровни КК вернуться к нормальным показателям, в таком случае можно попытаться снова начать давать пациенту розувастатин или альтернативный ингибитор редуктазы ГМГ-КоА в самой низкой дозе вместе с пристальным наблюдением за пациентом. Стандартный мониторинг уровней КК у пациентов без симптомов не обоснован.

В клинических исследованиях в небольшой группе пациентов, которые принимали розувастатин и одновременное лечение, не наблюдалось увеличение случаев проблем со скелетными мышцами. Тем не менее, увеличение случаев миопатии и миопатии было замечено у пациентов, которые принимали другие ингибиторы редуктазы ГМГ-КоА вместе с производными фибриновой кислоты, включая гемфиброзил, циклоспорин, никотиновую кислоту, азольные противогрибковые препараты, ингибиторы протеазы и макролиды. Гемфиброзил увеличивает риск миопатии, если его принимать одновременно с некоторыми ингибиторами редуктазы ГМГ-КоА. Следовательно, комбинация розувастатина и гемфиброзила не рекомендуется. Польза от дальнейших изменений уровней липидов путем комбинированного приема розувастатина с фибратами или ниацином должна быть тщательно взвешена против потенциальных рисков таких комбинаций. Доза розувастатина в 40 мг противопоказана при одновременном приеме фибрата.

Розувастатин нельзя принимать пациентам с острой или при серьезных состояниях с возможностью развития миопатии или с предрасположенностью к развитию почечной недостаточности, вторичного рабдомиолиза (напр., сепсис, гипотензия, крупная хирургическая операция, травма, серьезные метаболические, эндокринные и электролитические нарушения; или неконтролируемые припадки).

**Влияние на печень**

Как и прочие ингибиторы редуктазы ГМГ-КоА, при приеме розувастатина пациентам, злоупотребляющим алкоголем и/или страдающим заболеванием печени, нужно соблюдать осторожность. До начала лечения и спустя 3 месяца с момента начала рекомендуется провести тесты на функцию печени. Прием розувастатина нужно прекратить, или же нужно снизить дозу, если уровень трансаминаз в сыворотке более, чем в 3 раза превышает верхний предел нормального значения. Серьезные нарушения функции печени (в основном, состоящие из повышения уровня трансаминаз в печени) чаще встречаются при приеме доз в 40 мг. У пациентов с вторичной гиперхолестеринемией, вызванной гипотиреозом или нефротическим синдромом, необходимо лечение основное заболевание до того, как будет начата терапия розувастатином.

**Этнические группы**

Фармакокинетические исследования демонстрируют увеличение воздействия препарата на представителей азиатских народностей по сравнению с представителями европейской расы.

**Интерстициальная болезнь легких**

При применении статинов сообщалось о респираторных случаях интерстициального заболевания легких, особенно, когда проводилась длительная терапия. Описываемые признаки могут включать одышку, сухой кашель и общее ухудшение состояния (усталость, потерю веса и лихорадку). Если имеются подозрения на развитие у пациента интерстициального заболевания легких, терапию статинами нужно прекратить.

**Сахарный диабет**

У пациентов с уровнем глюкозы в крови натощак 5,6 – 6,9 ммоль/л, лечение розувастатином связывалось с повышенным риском заболевания сахарным диабетом.

**Влияние на способность вождения автомобиля и управление механизмами**

Во время вождения машины или работы с техникой нужно помнить о возможности головокружения.

## Передозировка

**Симптомы** – усиление побочных эффектов препарата. **Лечение** – симптоматическое и поддерживающее мероприятия. Необходим контроль функции печени и уровня КФК. Маловероятно, что гемодиализ будет эффективен.

## Форма выпуска и упаковка

По 10 таблеток в контурную ячейковую упаковку из пленки поливинилхлоридной и фольги алюминиевой.

По 3 или 9 контурных ячейковых упаковок вместе с инструкцией по медицинскому применению на государственном и русском языках помещают в пачку из картона.

## Условия хранения

Хранить при температуре не выше 25° в оригинальной упаковке, в защищенном от света и влаги месте.

## Срок хранения

2 года

## Условия отпуска из аптек

По рецепту

## Производитель/Упаковщик/

## Владелец регистрационного удостоверения

Зентива к.с., Чешская Республика

Адрес организации, принимающей на территории Республики Казахстан претензии от потребителей по качеству продукции (товара)

050016 г. Алматы, ул. Кунаева 21Б

телефон: 8-727-244-50-96, факс: 8-727-258-25-96

e-mail: info@zentiva.kz



# Применение генно–инженерных биологических препаратов для лечения ревматоидного артрита: общая характеристика (лекция)



**Насонов Е.Л., Каратеев Д.Е.**  
Федеральное государственное бюджетное учреждение  
«Научно-исследовательский институт ревматологии» РАМН, г. Москва

**Последнее десятилетие ознаменовалось существенным прогрессом в изучении РА [1]. Проблема РА приобретает общемедицинское значение, поскольку создает предпосылки для совершенствования фармакотерапии других хронических заболеваний человека, таких как атеросклероз, сахарный диабет 2-го типа, остеопороз, развитие которых также связано с хроническим воспалением.**

По современным представлениям, основу патогенеза РА составляют дефекты Т- и В-клеточных иммунных реакций, приводящие к гиперпродукции провоспалительных цитокинов (фактора некроза опухоли  $\alpha$  – ФНО $\alpha$ , интерлейкина 6 – ИЛ6, ИЛ1, ИЛ17, ИЛ12, ИЛ23 и др.) и широкого спектра «патогенных» органоспецифических аутоантител (ревматоидные факторы – РФ, антитела к цитрулинированным белкам – АЦБ – и др.), индуцирующих воспаление и деструкцию суставов и других тканей организма человека [2–4]. Для лечения РА в течение последних 20 лет специально разработано около 10 инновационных ГИБП – моноклональных антител (мАТ) и рекомбинантных белков, ингибирующих активность важнейших провоспалительных цитокинов и патологическую активацию Т- и В-лимфоцитов, участвующих в иммунопатогенезе РА [5, 6]. Применение ГИБП позволило существенно улучшить прогноз у пациентов с РА и расширить представления о патогенетических механизмах, лежащих в основе прогрессирования заболевания.

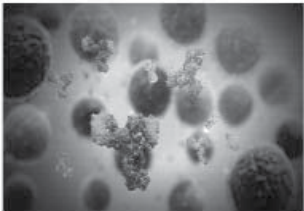
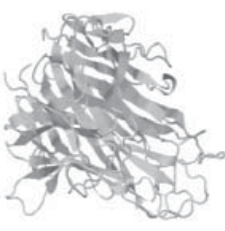

Однако в настоящее время стало очевидным, что кардинальное улучшение прогноза при РА зависит не только от применения инновационных лекарственных средств, но и от совершенствования стратегии лечения [7]. Эта стратегия базируется на ранней диагностике, которая определяет возможность инициации очень ранней («окно возможностей») активной тщательно контролируемой противовоспалительной терапии, направленной на максимально быстрое достижение ремиссии (концепция «Лечение до достижения цели») [8, 9]. Это нашло свое отражение в разработке новых классификационных критериев РА, направленных на раннюю диагностику заболевания [10], и критериев ремиссии [11].

Следует особо подчеркнуть, что задолго до разработки этой концепции метотрексат (МТ) получил статус «золотого стандарта» в лечении РА и «якорного» препарата при проведении комбинированной терапии базисными противовоспалительными препаратами (БПВП) [12]. Современная тактика назначения МТ в качестве первого БПВП:

быстрая эскалация дозы, прием фолевой кислоты, комбинация с глюкокортикоидами (ГК) и особенно применение подкожной формы МТ, более эффективной, чем перорально вводимый МТ, – стала ключевым компонентом стратегии ведения пациентов с РА. Более того, создается впечатление, что «ответ» на лечение МТ может быть своеобразным «биомаркером», позволяющим оценить характер течения, а возможно, и отдаленные исходы РА, а также необходимость в назначении ГИБП. Важным достоинством МТ (по сравнению с другими БПВП) является доказанное снижение риска сердечно-сосудистых осложнений [13] и в целом летальности [14]. В то же время у ряда больных монотерапия МТ недостаточно эффективна и они нуждаются в интенсификации терапии с использованием ГИБП.

В настоящее время к ГИБП относят класс препаратов, получавших название ингибиторов ФНО $\alpha$  (этанерцепт – ЭТЦ, инфликсимаб – ИНФ, адалимумаб – АДА, голимумаб – ГЛМ и цертолизумаб пэгол – ЦЗП); ингибитор рецепторов интерлейкина ИЛ6 тоцилизумаб



Поверхностные белки лимфоцитов		Цитокины	
 Т-лимфоциты (CTLA4)    В-лимфоциты (CD20 и BLyS)		 ФНОα	 ИЛ6
АБЦ	РТМ	ИНФ АДА ЭТЦ ЦЗП ГЛМ	ТЦЗ

**Рисунок 1.** ГИБП в ревматологии

(ТЦЗ); анти- В-клеточный препарат ритуксимаб (РТМ); блокатор активации Т-лимфоцитов абатацепт (АБЦ) (рис. 1; табл. 1).

Фундаментальное значение в патогенезе РА играет ФНОα – плейотропный цитокин, обладающий провоспалительной и иммуномодулирующей активностью [15]. Поэтому среди широкого спектра ГИБП, применяющихся для лечения РА, ингибиторы ФНОα занимают особое место [16]. Этот класс препаратов фактически является родоначальником нового направления фармакотерапии не только РА, но и других ревматических (спондилоартриты, псориатический артрит – ПсА) и неревматических (болезнь Крона, язвенный колит) заболеваний. В 1992 г. химерные мАТ к ФНОα (ИНФ) были впервые применены для лечения РА у человека, а в 1994 г. было проведено первое многоцентровое РПКИ, посвященное оценке эффективности и безопасности ИНФ при РА. В дальнейшем ЭТЦ (1998) и ИНФ (1999) были официально разрешены для клинического применения у пациентов с РА. Лечение ингибиторами ФНОα воздействует на многие важнейшие звенья патогенеза РА, включая подавление синтеза медиаторов «острофазового» воспалительного ответа, деструкции костной и хрящевой ткани, ангиогенеза, блокирование перемещения (traffic) лейкоцитов в зону воспаления, вос-

становление иммунного гомеостаза, опосредуемое нормализацией функции Т-регуляторных клеток, и др.

Ингибиторы ФНОα подразделяются на три основных структурных категории: мАТ, пегилированный Fab'-фрагмент мАТ и модифицированный ФНОРП-рецептор [16] (рис. 2). Их сравнительные фармакологические и иммунологические характеристики суммированы в табл. 2.

В подавляющем большинстве случаев ингибиторы ФНОα назначаются в комбинации с МТ, при недостаточной эффективности последнего, и крайне редко в виде монотерапии (АДА, ЭТЦ, ЦЗП) при плохой переносимости или противопоказаниях к назначению МТ [17]. Однако комбинированная терапия ингибиторами ФНОα и МТ превосходит монотерапию ингибиторами ФНОα как по клинической эффективности, так и по влиянию на прогрессирование деструкции суставов. Данные, касающиеся эффективности комбинированной терапии ингибиторами ФНОα и другими БПВП (лефлуномид), ограничены наблюдательными исследованиями и анализом материалов регистров. Примечательно, что на фоне терапии ингибиторами ФНОα (в комбинации с МТ) замедление прогрессирования деструкции суставов не зависит от клинической эффективности терапии.

ИНФ представляет собой химерные антитела, состоящие на 25% из мышинных аминокислот и на 75% из аминокислот человека. Будучи химерными мАТ, ИНФ при повторном введении может индуцировать синтез антихимерных антител (АХА), которые могут вызывать снижение эффективности терапии и НР (инфузионные реакции, васкулит, аутоиммунные нарушения) [18, 19]. Назначение МТ снижает синтез АХА и улучшает фармакокинетические параметры ИНФ. АДА и ГЛМ [20], полностью человеческие IgG-антитела, обладают меньшей иммуногенностью по сравнению с ИНФ, хотя синтез античеловеческих антител (АЧА) также может снижать их противовоспалительную активность. ЦЗП представляет собой Fab'-фрагмент молекулы IgG-антител к ФНОα, соединенной с полиэтиленгликолем (ПЕГ), которая способствует увеличению продолжительности «жизни» препарата в крови, снижению иммуногенности и чувствительности к протеолизу [21]. По данным исследований (in vitro), ЦЗП более активно, чем другие ингибиторы ФНОα, блокирует синтез провоспалительного цитокина ИЛ1 в культуре моноцитов, стимулированных липополисахаридом. Полагают также, что присутствие ПЕГ и низкая, по сравнению с другими ингибиторами ФНОα, молекулярная масса обеспечивают более активное накопление ЦЗП в воспаленной, чем в нормальной ткани. ЭТЦ [22] – гибридная молекула, состоящая из димера внеклеточного участка ФНОР11, соединенного с Fc-фрагментом IgG1 человека, блокирует эффекты ФНОα за счет конкурентной ингибиции. Нейтрализующая активность ЭТЦ в отношении тмФНО в 2 раза слабее, чем мАТ к ФНОα. В то же время, в отличие от мАТ к ФНОα, ЭТЦ обладает способностью специфически нейтрализовать растворимую и мембранную формы важного «провоспалительного» цитокина – лимфотоксина (ЛТТ). Хотя ингибиторы ФНОα существенно различаются по фармакокинетическим свойствам, иммуногенности и режиму до-

# КЛУБ РЕВМАТОЛОГОВ: РЕВМАТОИДНЫЙ АРТРИТ – СОВРЕМЕННЫЕ ТЕХНОЛОГИИ

Таблица 1 Общая характеристика ГИБП, применяемых для лечения РА

Пре-парат	Характе-ристика	Механизм действия	Путь введения	Другие зарегистрированные показания	Основные регистрационные РПКИ
Ингибиторы ФНОα					
ИНФ*	Химерные МАТ к ФНОα	Ингибирование связывания ФНОα с рецептором	Внутривенно	Болезнь Крона, язвенный колит, АС, ПсА, бляшечный псориаз	<b>ATTRACT:</b> ИНФ+МТ при МТ-рефрактерном РА; <b>ASPIRE:</b> ИНФ+МТ при раннем РА без предшествующей терапии МТ; <b>START:</b> ИНФ+МТ при МТ-рефрактерном РА с коморбидностью
АДА	Человеческие МАТ к ФНОα	То же	Подкожно	То же	<b>ARMADA:</b> АДА+МТ при БПВП-рефрактерном РА; <b>STAR:</b> АДА+БПВП при неадекватном эффекте БПВП; <b>PREMIER:</b> АДА-монотерапия, АДА+МТ при раннем РА без предшествующей терапии МТ
ГЛМ*	То же	« «	«	АС, ПсА	<b>GO-AFTER:</b> ГЛМ±БПВП при РА, резистентном к ингибиторам ФНОα; <b>GO-FORWARD:</b> ГЛМ или ГЛМ+МТ при МТ-рефрактерном РА; <b>GO-BEFORE:</b> ГЛМ+МТ при раннем РА без предшествующей терапии МТ
ЦЗП	Пегилированный Fab'-фрагмент гуманизированных МАТ к ФНОα	« «	«	Болезнь Крона	<b>RAPID 1:</b> ЦЗП+МТ при МТ-рефрактерном РА; <b>RAPID 2:</b> ЦЗП+МТ при МТ-рефрактерном РА; <b>FAST4WARD:</b> ЦЗП у пациентов, резистентных к ≥1 БПВП
ЭТЦ	Рекомбинантный человеческий ФНО-рецептор типа 2, соединенный с Fc-фрагментом IgG человека	« «	«	ЮИА, ПсА	<b>TEMPO:</b> ЭТЦ или ЭТЦ+МТ при МТ-рефрактерном РА; <b>COMET:</b> ЭТЦ+ МТ при раннем РА у пациентов, не получавших МТ
Блокатор стимуляции Т-лимфоцитов					
АБЦ	Рекомбинантный внеклеточный домен CTLA4 человека, соединенный с СН2- и СН3-доменами IgG1	Ингибирование стимуляции Т-клеток АПК	Внутривенно	ЮИА	<b>AIM:</b> АБЦ+МТ при МТ-рефрактерном РА; <b>ATTAIN:</b> АБЦ+МТ при неэффективности ингибиторов ФНОα
Блокатор ИЛ6-рецепторов					
ТЦЗ	Гуманизированные МАТ к ИЛ6Р	Блокирование сигнализации ИЛ6	«	Полиартикулярный и системный ЮИА	<b>OPTION:</b> ТЦЗ+МТ при неэффективности МТ; <b>TOWARD:</b> ТЦЗ+МТ при неэффективности БПВП; <b>RADIATE:</b> ТЦЗ+МТ при неэффективности ингибиторов ФНОα <b>LITHE:</b> ТЦЗ+МТ при неэффективности МТ
Анти-В-клеточный препарат					
РТМ*	Химерные МАТ к CD20-антигену В-клеток	Истощение В-клеток	«	АНЦА-ассоциированный васкулит	<b>DANCER:</b> РТМ+МТ при неэффективности БПВП, включая МТ; <b>REFLES:</b> РТМ+МТ при неэффективности ингибиторов ФНОα; <b>IMAGE:</b> РТМ+МТ у пациентов, не получавших МТ

Примечание. \* – разрешены к применению только в комбинации с МТ.





зирования, данные клинических исследований и их мета-анализ свидетельствуют о сходной эффективности и токсичности этих препаратов [23]. Потенциальным преимуществом ЭТЦ является более низкая иммуногенность по сравнению с МАТ, а также более широкий спектр биологических эффектов, например связанных с подавлением активности ЛТ. Увеличение дозы ИНФ или сокращение интервалов между инфузиями препарата может повысить эффективность терапии, в то время как увеличение дозы других ингибиторов ФНО $\alpha$  не сопровождается повышением эффективности терапии.

На фоне лечения ингибиторами ФНО $\alpha$  клинические (индексы воспалительной активности и качества жизни) и лабораторные (нормализация острофазовых показателей) эффекты развиваются достаточно быстро (через 2–4 нед.) и достигают максимума через 12–24 нед. [17]. Примечательно, что быстрый «ответ» на лечение ЦЗП (через 6–12 нед.) позволяет прогнозировать эффективность терапии через 48 нед.. Сходные данные получены и при ретроспективном анализе рандомизированных плацебоконтролируемых исследований (РПКИ) ЭТЦ. Накапливаются наблюдения о возможности длительного лечения ингибиторами ФНО $\alpha$  (более 10 лет) без снижения эффективности. Имеются данные о том, что среди клинических факторов, снижающих эффективность лечения всеми ингибиторами ФНО $\alpha$ , важное значение имеют курение, избыточная масса тела, а также, вероятно, серопозитивность по РФ и АЦБ.

Следует подчеркнуть, что ингибиторы ФНО $\alpha$  (в большей степени МАТ к ФНО $\alpha$ , чем ЭТЦ) способны вызывать реактивацию латентной туберкулезной инфекции, нередко протекающую атипично (милиарный туберкулез, внелегочные проявления), как это наблюдается у пациентов с иммунодефицитами [24]. Описано увеличение риска оппортунистических и бактериальных инфекций (примерно в 2 раза чаще у пожилых, чем у молодых пациен-

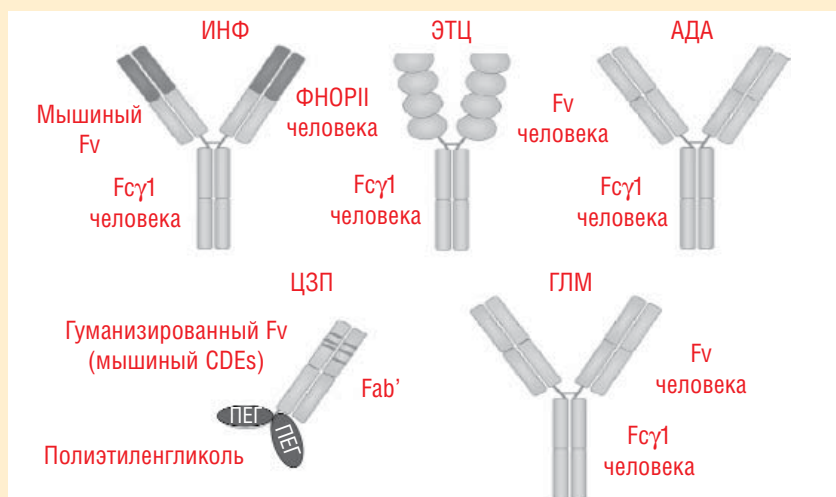


Рисунок 2. Ингибиторы ФНО $\alpha$

тов), особенно существенное в первые 6 мес. терапии и у пациентов, получающих ГК. Это диктует необходимость тщательного прескриптинга и мониторинга пациентов (реакция Манту, квантифероновые тесты, соответствующее клиническое и инструментальное обследование). Лечение ингибиторами ФНО $\alpha$  у носителей вирусов гепатита С (ВГС) и особенно гепатита В (ВГВ) должно проводиться с особой осторожностью и под тщательным лабораторным контролем из-за риска обострения печеночной патологии. Данные мета-анализов, выявивших увеличение риска возникновения лимфом и солидных опухолей на фоне лечения ингибиторами ФНО $\alpha$ , не подтвердились при анализе материалов национальных регистров и наблюдательных исследований. Однако наличие коморбидной легочной патологии (хроническая обструктивная болезнь легких), вероятно, является фактором риска развития рака легких. К очень редким осложнениям терапии ингибиторами ФНО $\alpha$  относят демиелинизирующие заболевания нервной системы (синдром Гийена–Барре, оптический неврит, рассеянный склероз), наличие которых является абсолютным противопоказанием для терапии этими препаратами. Развитие антифосфолипидного и волчаночно-подобного синдромов наблюдается очень редко, хотя увеличение концентрации антинуклеарного фактора, анти-ДНК и антител к фосфолипидам (аФЛ) имеет

место у 10–50% и ассоциируется с резистентностью к терапии. Хотя ингибиторы ФНО $\alpha$  продемонстрировали высокую эффективность при ПсА и псориазе, возникновение новых случаев псориаза относится к числу класс-специфических НР ингибиторов ФНО $\alpha$ .

Несмотря на высокую клиническую эффективность ингибиторов ФНО $\alpha$  у пациентов с тяжелым РА, резистентным к стандартным БПВП, опыт длительного применения этих препаратов в реальной клинической практике свидетельствует о том, что 1/3 пациентов рефрактерны к терапии, менее чем у 1/3 удастся достигнуть ремиссии, у части пациентов развиваются НР, приводящие к прерыванию лечения, а некоторые пациенты имеют противопоказания для их назначения [5, 6]. Это послужило мощным стимулом для разработки новых подходов к лечению РА, связанных с воздействием на другие патогенетические механизмы этого заболевания.

Среди направлений научных исследований, связанных с разработкой так называемой антицитокиновой терапии, особое внимание привлечено к ИЛ6, который обладает широким спектром провоспалительных биологических эффектов, имеющих несомненное патогенетическое значение при РА. ТЦЗ представляет собой гуманизированные моноклональные антитела (IgG1), которые направлены не против самого цитокина-мишени, в данном

случае ИЛ6 (как мАТ к ФНО), а против мембранной и растворимой форм ИЛ6-рецепторов, что приводит к ингибированию обоих сигнальных путей ИЛ6-зависимой клеточной активации [25]. Тот факт, что у многих больных, резистентных к ингибиторам ФНО $\alpha$ , лечение ТЦЗ приводит к снижению воспалительной активности болезни, свидетельствует о существовании независимых от ФНО $\alpha$  механизмов патогенеза РА. Основным показанием для ТЦЗ является резистентность к ингибиторам ФНО $\alpha$  у пациентов с развернутым РА, поскольку данные, касающиеся эффективности ТЦЗ при раннем РА, отсутствуют [26]. Как и ингибиторы ФНО $\alpha$ , ТЦЗ эффек-

тивно тормозит прогрессирование деструкции суставов. К достоинствам ТЦЗ можно отнести быстрое развитие клинического и лабораторного (нормализация уровней острофазовых белков) эффектов; выраженное влияние на конституциональные проявления болезни (недомогание, лихорадка, депрессия, кахексия и др.); эффективность при особых вариантах РА (болезнь Стилла взрослых) и осложнениях этого заболевания (амилоидное поражение внутренних органов); эффективность монотерапии этим препаратом, которая, вероятно, выше, чем у ингибиторов ФНО $\alpha$ . Однако, в отличие от ингибиторов ФНО $\alpha$ , ТЦЗ не эффективен при АС,

ПсА и воспалительных заболеваний кишечника. Самой частой НР, связанной с терапией ТЦЗ (как и других ГИБП), является увеличение риска инфекционных осложнений [24].

Следует обратить внимание на то, что диагностика инфекционных осложнений на фоне лечения ТЦЗ затруднена из-за способности препарата «маскировать» клинические (лихорадка) симптомы и лабораторные (повышение СОЭ, уровня СРБ) маркеры инфекционного процесса, связанные с гиперпродукцией ИЛ6. Данные, касающиеся риска реактивации туберкулезной инфекции, вирусных инфекций (включая ВГВ и ВГС), а также злокачественных

Таблица 2. Основные фармакологические характеристики ингибиторов ФНО $\alpha$  [15, 16]

Характеристика	ИНФ	АДА	ГЛМ	ЦЗП	ЭТЦ
Структура	Химерные мАТ	Человеческие мАТ	Человеческие мАТ	ПЕГ-Fab' мАТ	ФНОРП-Fc
Молекулярная масса, кДа	150	150	150	95	150
T1/2, сут	8–10	10–20	7–20	14	4
Лиганд	рФНО, тмФНО	рФНО, тмФНО	рФНО, тмФНО	рФНО, тмФНО	рФНО, тмФНО, ЛТ $\alpha$ 2, ЛТ $\alpha$ 2 $\beta$ 1
Путь введения	Внутривенно 3 мг/кг (насыщающая доза: 0, 2, 6-я недели, затем каждые 8 нед)	Подкожно 40 мг каждые 2 нед	Подкожно 50 мг каждые 4 нед	Подкожно 400 мг каждые 2 нед (или 4 нед)	Подкожно 50 мг один раз в неделю
Инъекционные реакции	+++	++	+	+	++
Быстрота действия	+	+	+	++	+
Нейтрализация ФНО	+++	+++	+++	+++	+++
Связывание с тмФНО	+++	+++	Н. д.	+++	++
КЗЦ*	+++	+++	+++ (?)	–	+/-
АЗКЦ**	+++	+++	Н. д.	–	+/-
Обратная сигнализация	+++	+++	Н. д.	–	+/-
Подавление синтеза цитокинов	+++	+++	Н. д.	+++	+/-
Апоптоз	++	++	Н. д.	–	+
Снижение числа В-клеток памяти	–	–	Н. д.	Н. д.	+

Примечание. \*КЗЦ – комплемент-зависимая цитотоксичность; \*\*АЗКЗ – антитело-зависимая клеточная цитотоксичность; Н. д. – нет данных; тмФНО – трансмембранный ФНО, рФНО – растворимый ФНО.



новообразований, отсутствуют. К характерным НР относятся гиперлипидемии, хотя увеличения риска кардиоваскулярных катастроф у пациентов, длительно получавших этот препарат, пока не установлено. Тем не менее на фоне лечения ТЗЦ необходимы тщательный мониторинг концентрации липидов и, при наличии соответствующих показаний, назначение статинов. Отмечено развитие редко встречающейся при применении других ГИБП перфорации кишечника (0,26 на 100 пациенто-лет), риск которой нарастает при сочетанном назначении ГК и нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП) и при наличии скрытой патологии кишечника. Другой необычной НР является нейтропения (3,1% по сравнению с 0,4% на фоне терапии МТ). Хотя связь между развитием этого осложнения и риском инфекционных осложнений не установлена, на фоне лечения ТЦЗ необходим тщательный контроль общего анализа крови (не реже одного раза в месяц). Несмотря на нередкое повышение концентрации печеночных трансаминаз, случаев развития тяжелой патологии печени не зарегистрировано.

Среди разнообразных иммунных нарушений, лежащих в основе

Таблица 3. Рекомендованные обследования до назначения ГИБП и динамическое наблюдение [24]

Вид обследования (анализ, патология)	Препараты			
	ингибиторы ФНОα	АБЦ	РТМ	ТЦЗ
Общий анализ крови	–	–	–	+
Сердечная недостаточность	+	–	–	–
Дивертикулит	–	–	–	+
Концентрация иммуноглобулинов	–	–	+	–
Печеночные пробы	–	–	–	+
Туберкулез	+	+	–	+
Вирусный гепатит	+	–	+	+
Заболевания легких	–	+	–	–
Нейродегенеративные заболевания	+	–	–	+

развития РА (а также других аутоиммунных ревматических заболеваний), особый интерес вызывает изучение дефектов В-клеточной регуляции, которые приводят к синтезу широкого спектра органоспецифических аутоантител. В свою очередь аутоантитела, активируя эффекторные звенья иммунного ответа, индуцируют развитие воспаления и деструкцию тканей организма человека. Установлено также, что В-клетки участвуют в регуляции

иммунного ответа как в норме, так и на фоне развития иммуновоспалительных процессов. Все это вместе взятое делает В-клетки перспективными терапевтическими «мишенями» не только при РА, но и при других аутоиммунных ревматических заболеваниях. Это послужило основанием для изучения эффективности препарата РТМ – химерных МАТ к CD20-молекуле В-клеток [27], который с успехом применяется в медицине с 1997 г. для лечения

Таблица 4. Эффективность ГИБП по сравнению с синтетическими БПВП по данным РПКИ [17, 23]

Группа пациентов	Ингибиторы ФНОα					Другие ГИБП		
	ИНФ	АДА	ЭТЦ	ГЛМ	ЦЗП	РТМ	ТЦЗ	АБЦ
Без предшествующей терапии БПВП (комбинированная терапия ГИБП)	+/-	–	–	–	–	–	–	–
Без предшествующей терапии МТ (комбинированная терапия ГИБП)	+	+	+	+	–	+	–	+
Без предшествующей терапии МТ (монотерапия ГИБП)	–	+(нд)	+(нд)	+(нд)	–	–	–	–
При неэффективности монотерапии МТ (комбинированная терапия ГИБП)	+	+	+	+	+	+	+	+
При неэффективности монотерапии МТ (монотерапия ГИБП)	–	–	–	+	–	+	–	–
При неэффективности БПВП (комбинированная терапия ГИБП)	–	+	+	–	–	+	+	–
При неэффективности ингибиторов ФНОα (комбинированная терапия ГИБП)	?	?	?	+	?	+	+	+

Примечание. нд – различия не достоверны; + эффективность ГИБП подтверждена в РПКИ; – РПКИ отсутствуют или отрицательные результаты.



В-клеточных лимфопролиферативных заболеваний. Истощение (depletion) В-клеток оказывает существенное влияние на основные механизмы развития РА, которое заключается в модуляции антиген-презентирующей функции В-клеток и подавлении активности короткоживущих аутореактивных В-клеток; активации Т-регуляторных клеток; ингибиции синтеза «провоспалительных» цитокинов (ИЛ6, ИЛ17А, ИЛ21, ИЛ22 и др.). Основным показанием для назначения РТМ (как правило, в комбинации с МТ) является тяжелый РА, резистентный к терапии ингибиторами ФНОα [27–29]. При наличии противопоказаний для назначения ингибиторов ФНОα препарат может применяться в качестве «первого» ГИБП. Имеются данные о высокой эффективности РТМ в комбинации с МТ при раннем РА. Стандартной дозой препарата является 1000 мг, которая вводится путем внутривенных инфузий с промежутком в 14 дней. Однако у многих пациентов доза препарата 500 мг, вводимая по той же схеме, не менее эффективна, чем высокая доза. Обязателен повторный курс терапии не ранее чем через 6 мес после первой инфузии. Клинический эффект развивается медленнее, чем на фоне лечения ингибиторами ФНОα и ТЦЗ, в среднем через 8–16 нед. после инфузии. Для снижения риска инфузионных реакций обязательно внутривенное введение МП (100 мг). Частота этого осложнения выше при первой инфузии (до 35%), чем при последующих. Имеются данные об эффективности терапии РТМ в течение 7 лет (>10 инфузий). Как и другие ГИБП, РТМ подавляет прогрессирование деструкции суставов, причем у пациентов, резистентных не только к МТ, но и к ингибиторам ФНОα. РТМ неэффективен при АС и ПсА. По данным мета-анализов, РТМ более эффективен при серопозитивном (РФ и АЦБ) варианте РА, чем при серонегативном [30, 31], и у пациентов с системными проявлениями заболевания (васкулит, синдром Шегрена и др.). Полагают, что у больных РА, резистентных к ингибиторам ФНОα, назначение РТМ

является более эффективной и рациональной стратегией терапии, чем переключение на другой ингибитор ФНОα или ГИБП с другим механизмом действия [32]. К достоинствам РТМ относится очень низкий риск реактивации туберкулезной инфекции, в то время как частота других инфекционных осложнений не отличается от таковой ингибиторов ФНОα и других ГИБП. К факторам риска инфекционных осложнений относятся хроническая патология легких и особенно снижение концентрации IgG, что является характерным лабораторным нарушением, иногда развивающимся на фоне лечения РТМ. Наиболее тяжелое, но крайне редкое осложнение терапии РТМ – мультифокальная лейкоэнцефалопатия. У носителей ВГВ РТМ должен применяться с осторожностью из-за риска потенциально фатальной реактивации инфекции, в то время как у носителей ВГС применение РТМ относительно безопасно. Более того, имеются данные о высокой эффективности РТМ при ВГС-ассоциированном криоглобулинемическом васкулите.

Важным направлением в лечении РА является подавление патологической активации Т-лимфоцитов, один из подходов к которой связан с блокадой костимуляции Т-клеток. АБЦ представляет собой растворимую гибридную белковую молекулу, состоящую из внеклеточного домена CTLA4 человека, связанного с модифицированным Fc (CH2- и CH3-областями) фрагментом IgG1 [33]. Как и «нативный» CTLA4, этот белок связывается с более высокой avidностью с CD80/86, чем с CD28, и блокирует активацию Т-клеток. До последнего времени АБЦ рассматривался как препарат «второго ряда» при неэффективности ингибиторов ФНОα. Однако по данным недавно проведенных исследований, АБЦ не уступает по эффективности ИНФ и АДА, реже вызывает НР и может назначаться как ГИБП «первого ряда» у пациентов с активным РА (включая ранний) в комбинации с МТ. Достоинством АБЦ является возможность его назначения сразу после завершения терапии ин-

гибиторами ФНОα. На фоне применения АБЦ в большинстве случаев развивается через 12–16 нед. (медленнее, чем при использовании ингибиторов ФНОα), но сохраняется у ответивших на лечение в течение всего периода терапии (>5 лет). Данные РПКИ не выявили связи между лечением АБЦ и увеличением риска туберкулезной инфекции и злокачественных новообразований. Создается впечатление, что частота инфекционных осложнений на фоне лечения АБЦ ниже, чем ингибиторов ФНОα (по крайней мере, ИНФ) и не отличается от других ГИБП.

Для снижения риска тяжелых НР перед назначением терапии ГИБП необходимо проведение специального обследования (табл. 3).

В целом, материалы, касающиеся эффективности и безопасности ГИБП при РА по данным РПКИ (табл. 4), позволяют сделать следующие основные выводы:

- Все ингибиторы ФНОα, АБЦ, РТМ и ТЦЗ в равной степени эффективны у пациентов, резистентных к МТ и другим БПВП (уровень доказательности А).
- РТМ, ТЦЗ и АБЦ эффективны у пациентов, резистентных к ингибиторам ФНОα (уровень доказательности А).
- Комбинированная терапия ГИБП и МТ более эффективна, чем монотерапия ГИБП (уровень доказательности А).
- Лечение ингибиторами ФНОα ассоциируется с увеличением риска возникновения туберкулеза и оппортунистических инфекций, особенно в первые 6 мес. терапии (уровень доказательности В).
- Лечение ЭТЦ в меньшей степени увеличивает риск туберкулеза, чем ИНФ и АДА (уровень доказательности В).
- Рациональное применение ГИБП имеет важное значение для улучшения прогноза у пациентов с наиболее тяжелыми формами РА.

Список литературы находится в редакции

Впервые опубликовано в Научно-практической ревматологии, 2013; 51(2): 163–169



# Опыт использования препарата тоцилизумаб (Актемра) у мальчика с системной формой ювенильного ревматоидного артрита



**Жолобова Е.С., Николаева М.Н., Краснова С.В**  
ГОУ ВПО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова, кафедра детских болезней, г. Москва

**В статье представлен клинический случай пациента с системной формой ревматоидного артрита, длительно протекавший без явных суставных поражений. Показана эффективность препарата тоцилизумаб (Актемра) при лечении системного ювенильного ревматоидного артрита.**

Ювенильный ревматоидный артрит (ЮРА) – это гетерогенная группа заболеваний неясной этиологии, характеризующихся сложным патогенезом и преимущественным поражением суставов, возникающих в возрасте до 16 лет.

Этиология заболевания до настоящего времени остается неизвестной. В основе заболевания лежит активация клеточного и гуморального звена иммунитета, так же как и при ревматоидном артрите взрослых [1, 4, 5]. Предполагается, что чужеродный или измененный собственный антиген воспринимается и обрабатывается антигенпрезентирующими клетками, в том числе макрофагами, которые представляют его Т-лимфоцитам. В результате сложных взаимодействий активированные Т-лимфоциты, макрофаги, фибробласты, синовиоциты вырабатывают провоспалительные цитокины, вызывающие каскад патологических изменений с развитием прогрессирующего воспаления в полости сустава. При этом такие системные проявления ЮРА, как лихорадка,

сыпь, лимфаденопатия, похудание и другие, больше связывают с повышением синтеза и активностью интерлейкинов (ИЛ) – ИЛ-1 и ИЛ-6, чем с фактором некроза опухоли (ФНО-альфа). Провоспалительные цитокины определяют не только появление экстраартикулярных проявлений, но и активность деструктивных изменений в суставах. Деструкция всех компонентов сустава вызывается формированием паннуса, состоящего из активированных макрофагов, фибробластов и активно пролиферирующих синовиальных клеток. Активированные лимфоциты вырабатывают большое количество протеолитических ферментов, что приводит к резорбции хряща и костной ткани. Таким образом, неконтролируемые реакции иммунной системы приводят к развитию хронического воспаления, необратимым изменениям в суставах и развитию экстраартикулярных проявлений. Классификация и номенклатура ЮРА включает семь вариантов течения заболевания.

- Системный артрит.
- Полиартрит, негативный по рев-

матоидному фактору (РФ–).

- Полиартрит, позитивный по ревматоидному фактору (РФ+).
- Олигоартрит:
  - а) персистирующий;
  - б) распространяющийся.
- Энтезитный артрит.
- Псориатический артрит.
- Другие артриты.

Диагноз системного ЮРА устанавливается при наличии артрита, сопровождающегося лихорадкой или с предшествующей лихорадкой в течение 2 недель в сочетании с двумя или более признаками – преходящие, нестойкие эритематозные высыпания, серозит, генерализованная лимфаденопатия, гепатомегалия и/или спленомегалия. При системной форме ЮРА имеются особенности суставного синдрома. Часто суставной синдром появляется в то же время, что и внесуставные проявления. Однако возможно отсроченное появление суставного синдрома с превалированием в дебюте заболевания лихорадки, сыпи, лимфаденопатии, гепатоспленомегалии, полисерозита

[4, 5, 6, 8]. Многообразие клинических симптомов нередко вызывает сложности в диагностике системной формы ЮРА и выборе правильной тактики лечения. Следует дифференцировать системную форму ЮРА с сепсисом, злокачественными новообразованиями, диффузными болезнями соединительной ткани. Промедление в диагностике и лечении может привести к тяжелым осложнениям. До недавнего времени в дебюте системной формы ЮРА при отсутствии суставного синдрома применялись глюкокортикоиды (ГК), внутривенные иммуноглобулины в сочетании с традиционной иммуносупрессивной терапией. Одни пациенты хорошо отвечают на такую терапию, и системные проявления успешно купируются. Однако у значительного числа пациентов с системной формой ЮРА отмечается недостаточный эффект традиционных лекарственных препаратов, что побуждает врачей к поиску новых возможностей лечения данного заболевания. На сегодняшний день решением этой проблемы стали генно-инженерные биологические препараты. Особенностью препаратов данной группы является селективное ингибирование определенных факторов патогенеза ЮРА. Ингибиторы ФНО-альфа – одни из первых биологических препаратов, однако, по данным международных клинических исследований, препараты этого класса далеко не всегда позволяют достичь желаемого результата у детей с системной формой ЮРА [3, 6]. Это обусловлено разными патогенетическими механизмами развития системной и суставной форм ЮРА. В настоящее время принято считать, что развитие системной формы в основном обусловлено избыточной продукцией ИЛ-6. В 2011 г. в США, странах Европейского Союза и в России был зарегистрирован первый препарат для терапии системной формы ЮРА, блокирующий эффекты интерлейкина-6, – тоцилизумаб (Актема). Это единственный препарат, разрешенный для лечения системно-ЮРА.

Тоцилизумаб (Актема) – рекомбинантное гуманизированное моноклональное антитело к челове-

скому рецептору интерлейкина-6 из подкласса иммуноглобулинов IgG1. Тоцилизумаб селективно связывается и подавляет как растворимые, так и мембранные рецепторы ИЛ-6. Интерлейкин-6 является многофункциональным цитокином, вырабатываемым различными типами клеток, участвующих в паракринной регуляции, системных физиологических и патологических процессах, таких как стимуляция секреции Ig, активация Т-клеток, стимуляция выработки белков острой фазы в печени и стимуляция гемопоэза. В настоящее время продолжаются клинические исследования с целью оценки длительной эффективности и безопасности Актемы в детском возрасте. Исследования длятся около 5 лет, за это время тоцилизумаб зарекомендовал себя как высокоэффективный препарат для терапии именно системной формы ЮРА. Наиболее длительное применение препарата при системной форме ЮРА представлено в рандомизированном двойном слепом плацебоконтролируемом клиническом исследовании S. Yokota и соавт. (2008) [7]. Исследование состояло из 3 фаз: 6-недельной открытой, 12-недельной двойной слепой рандомизированной плацебоконтролируемой и 48-недельной открытой. В настоящее время завершилась 3-я фаза исследования. Через 48 недель отмечалась высокая частота ответов на терапию по критериям АКР педи. 98% детей достигли 30% улучшения (АКР педи 30), 94% – 50% улучшения (АКР педи 50); 90% – 70% улучшения (АКР педи 70). Продemonстрировано стойкое сохранение эффекта с течением времени и хорошая переносимость препарата. Основываясь на данных исследования, можно сделать вывод об оптимальном соотношении пользы и риска при терапии Актемой у пациентов с системной формой ЮРА. Не менее важным является способ применения препарата. Тоцилизумаб вводится внутривенно капельно. Доза рассчитывается исходя из веса пациента. Во время введения препарата ребенок должен находиться в стационаре под наблюдением врача для того, чтобы в случае возникновения нежелательных реакций они могли быть немедленно купированы. Ле-

чение биологическими препаратами является весьма дорогим методом, но в условиях макроэкономики государства эти затраты оправданы. Это дает ребенку возможность учиться в школе и общаться со своими сверстниками.

Мы представляем успешный опыт использования тоцилизумаба у мальчика 14 лет с системной формой ЮРА, торпидного к стандартной противоревматической терапии.

Николай С., 14 лет, наблюдается в нашей клинике. Длительность заболевания составляет 8 лет. Ребенок заболел остро в возрасте 6 лет. Провоцирующим фактором явилась вакцинация против эпидемического паротита. В дебюте заболевания отмечалась фебрильная лихорадка, полиморфная пятнисто-папулезная сыпь, явления интоксикации, лимфаденопатия, гепатолиенальный синдром, артралгии. В этот период стандартное обследование в условиях стационара выявило высокую гуморальную и иммунологическую активность – СОЭ 60 мм/ч., СРБ +++, лейкоцитоз и тромбоцитоз. В связи с отсутствием стойкого суставного синдрома мальчику были исключены инфекционные заболевания, туберкулез, онкогематологическая патология. Диагноз трактовался как «ювенильный ревматоидный артрит, системная форма, аллергосептический вариант, активность 3 ст.». Клинических и рентгенологических признаков развития суставного синдрома не было. Проводилась стандартная противоревматическая терапия с использованием пульс-терапии метилпреднизолоном, переливания внутривенного иммуноглобулина (ВВИГ) пентаглобина, антибактериальной терапии (антибиотиками широкого спектра действия). На фоне лечения отмечалась положительная динамика в виде купирования лихорадки, кожного и гепатолиенального синдромов, гуморальной активности. В дальнейшем у ребенка отмечено 4 рецидива заболевания. Во время очередного обострения зимой 2003-2004 гг., протекавшего с лихорадкой, высокой гуморальной активностью, проявлениями кожного синдрома, интоксикацией, гепатолиенальным





синдромом, отмечен эпизод мио-перикардита. На фоне проведения пульс-терапии метилпреднизолоном и переливания ВВИГ достигнута медикаментозная ремиссия. Летом 2004 г. после перенесенной ОРВИ развилось очередное обострение заболевания, когда помимо проявлений аллергосептического синдрома впервые отчетливо выявлялись отек и боль в левом голеностопном суставе. При назначении сульфасалазина была зарегистрирована аллергическая реакция в виде сыпи. При проведении курса ВВИГ (пентаглобин) развилась анафилактическая реакция. Обострение было вновь купировано проведением курса пульс-терапии метилпреднизолоном, однократно проведена внутрисуставная пункция голеностопного сустава с введением ГК. В дальнейшем проявления суставного синдрома отсутствовали в течение длительного времени. До 2007 г. отмечалась полная безлекарственная клинко-лабораторная ремиссия. В 2007 г. и летом 2010 г. на фоне ОРВИ отмечались эпизоды обострения заболевания в виде лихорадки, полиморфной сыпи, артралгий и высокой гуморальной активности. Лечился по месту жительства с использованием курсов пульс-терапии метилпреднизолоном в течение месяца с постепенной отменой.

В январе 2011 г. развилось выраженное обострение основного заболевания (рис. 1). Помимо лихорадки, кожного, гепатолиенального синдромов, явлений интоксикации и лимфаденопатии, артралгий, высокой лабораторной активности (СОЭ 80 мм/ч., Нв 100 г/л, СРБ +++, IgG 2000), у ребенка отмечался эпизод острой надпочечниковой недостаточности. Впервые, через 7,5 лет от начала заболевания, появились признаки стойкого суставного синдрома в виде болезненности, отека, ограничения подвижности в лучезапястных, пястнофаланговых, межфаланговых, коленных, голеностопных суставах, нарастали нарушения осанки, появился перекос тазового и плечевого поясов, быстро нарастали контрактуры в локтевых суставах. При проведении рентгенографического исследования впервые был

Обострения ЮРА	2003 г.	2004 г.	2007 г.		2010 г.	2011 г.
Суставной синдром	артралгии			Р	Артриты л/зап, м/ф, кол, г/ст	
Лихорадка	39-40			Е		
Сыпь				М		
Гепатолиенальный синдром				И		
Кардит				С		
Лабораторные показатели, СОЭ (мм/ч)	60	58	56	С	80	26
Терапия	PS MP ВВИГ	PS MP ВВИГ	PS MP ССЗ	И	MTX 15 мг/м <sup>2</sup> в нед	Актепра 400 мг в/в в месяц

PS MP – пульс-терапия метилпреднизолоном; ВВИГ – внутривенный иммуноглобулин; MTX – метотрексат.

**Рисунок 1.** Течение ЮРА у пациента Николая С., 14 лет, диагноз ЮРА, системная форма, РФ-, активность 3-1 ст., Rg 1 ст., НФ 2 б-1

выявлен остеопороз кистовидного характера в локтевых суставах, равномерный метаэпифизарный остеопороз в суставах кистей рук и лучезапястных суставах, сужение суставных щелей в костях запястьев, больше слева. Ребенку назначена базисная терапия метотрексатом (Методжект 15 мг в нед., что составило 10 мг на м<sup>2</sup> в нед.). Продолжен курс терапии нестероидными противовоспалительными препаратами (НПВП) – Вольтареном, пациент получал препараты кальция, проведен курс пульс-терапии метилпреднизолоном. На фоне лечения отмечена незначительная положительная динамика. Весной состояние пациента ухудшилось, прогрессировали изменения в суставах, нарастала инвалидизация, нарушилось самообслуживание за счет нарастания изменений в суставах кистей рук, сохранялась высокая гуморальная активность (СОЭ до 60 мм/ч., железодефицитная анемия, тромбоцитоз).

В июне 2011 г. в связи с неэффективностью стандартной противоревматической терапии с использованием метотрексата и НПВП было решено подключить к лечению ГИБП. После проведения реакции Манту, диаскин-теста и консультации фтизиатром было дано разрешение начать биологическую терапию.

Учитывая системный вариант ЮРА, высокую клинко-лабораторную активность и неэффективность

метотрексата, было принято решение начать лечение биологическим препаратом тоцилизумабом (Актепра) 400 мг на 1 введение 1 раз в месяц.

Первое введение тоцилизумаба было проведено в июне 2011 г. Инфузию ребенок перенес хорошо, реакции на введение не было. На фоне лечения уже в первую неделю отмечено снижение гуморальной активности, купирование кожного синдрома, в течение 1 месяца прекратилась лихорадка. В течение последующих 4 месяцев снизилась активность суставного синдрома, уменьшились контрактуры в локтевых суставах, вырос объем движения в суставах кистей рук. Отмечена нормализация лабораторных показателей – СОЭ 5 мм/ч; СРБ 0, IgA – 70; IgG – 1200. Спустя 6 месяцев от начала лечения сохраняется стойкий положительный эффект. Улучшилось самообслуживание и, соответственно, качество жизни пациента. За 7 месяцев лечения достигнуто 70% улучшение по критериям АКР педи. Мальчик вырос на 5 см, поправился на 10 кг.

Данный случай демонстрирует вариант отсроченного развития суставного синдрома при системной форме ЮРА, убедительно показывает эффективность препарата тоцилизумаба (Актепра) в лечении системной формы ЮРА.

Список литературы находится в редакции

## Перспективы и задачи ревматологической службы Республики Казахстан

В Алматы 14 февраля 2014 года прошло рабочее совещание ревматологов Республики Казахстан. На нем были обсуждены вопросы организации ревматологической службы в РК на 2014 год. Заслушаны Отчеты главных внештатных ревматологов регионов РК о проделанной работе в 2013 г. Также были рассмотрены вопросы безопасной терапии ревматических заболеваний.



Доклад об «Организации ревматологической службы в Республике с обозначением дальнейших перспектив и реализации намеченных задач в развитии службы на 2014 год» был представлен д.м.н. Г.А. Тогизбаевым, ректором АГИУВ, директором ОО «Врачей-ревматологов Казахстана», главным внештатным ревматологом МЗ РК. В его выступлении были обозначены ключевые приоритеты в развитии ревматологической службы РК в рамках Послания Президента Н. Назарбаева народу Казахстана «Стратегия «Казахстан–2050», нормативно-правовая база в ревматологии; дорожная карта по совершенствованию ревматологической службы в Республике Казахстан в 2014 г. Представлены новые медико-экономические тарифы по основным ревматологическим нозологиям; данные по подготовке и переподготовке специалистов по ревматологии; две научно-технические программы на утверждение МОН РК; внедрения инновационных технологий в диагностике РЗ.

Намечены планы развития ревматологической службы на 2014 год: образовательные программы для врачей общей практики, медицинских сестер, врачей-ревматологов; создание регистров диспансерных больных РЗ при поддержке МЗ РК; участие в конференциях, конгрессах, съездах.

По итогам совещания приняли решение – увеличить процент переподготовки врачей. Ведущими организациями в переподготовке кадров должны быть: АГИУВ, КазНМУ им. С.Д. Асфендиярова, медицинские университеты г. Астана и г. Семей, в т.ч. через факультеты последипломного образования, с едиными обучающими программами. Также принято решение о разработке алгоритмов диагностики РЗ для ВОП и среднего медработника. Совещание ревматологов приняло решение одобрить «Концепцию развития детской ревматологической службы в РК» и создать Ассоциацию детских ревматологов в РК.

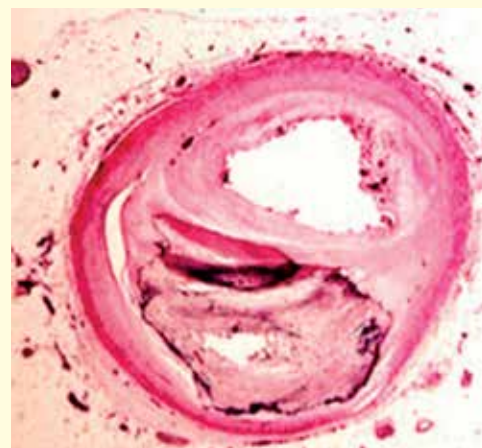
## Ученые нашли ранний маркер атеросклероза

Journal of the American Heart Association сообщил о заключительных результатах исследования под руководством доктора Эрика Торина из Монреальского института сердца, которое свидетельствует о том, что белок крови может быть маркером раннего атеросклероза.

Доктор Торин и его группа открыли, что уровень ангиопоэтиноподобного протеина-2 (angptl2) в шесть раз выше у людей с ишемической болезнью сердца по сравнению со здоровыми людьми того же возраста. Основное исследование показало, что уровень angptl2, не определяющегося у молодых мышей, растет с возрастом у здоровых мышей и повышается преждевременно у мышей с атеросклеротическими и преатеросклеротическими изменениями.

Эти результаты являются большим продвижением в лечении и профилактике атеросклероза.

«Несмотря на то, что для уточнения механизма действия angptl2 большую часть работы еще следует сделать, белок является ранним биомаркером не только для профилактики поражения сосудов, но и прогнозирования атеросклероза», – объясняет Торин.



Профессор Торин 5 лет занимался изучением роли angptl2 в сосудистом воспалении. Его уровень повышается при сердечно-сосудистых болезнях, осложнениях сахарного диабета, ожирении и раке, при которых повреждаются мелкие сосуды, поскольку все эти болезни связаны с хроническим воспалением.

medstrana.com



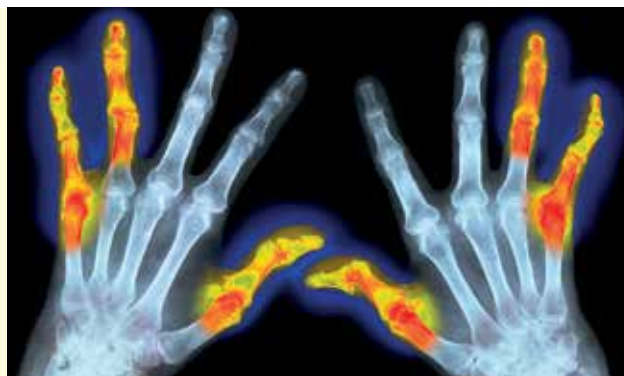
## Определен генетический базис ревматоидного артрита

В результате наиболее масштабного из всех предпринимаемых до сих пор исследования по установлению генетического базиса ревматоидного артрита, в котором принимали участие специалисты из ведущих научных центров 12 стран мира, было выявлено 42 новых участка генома, связанных с риском развития этого аутоиммунного заболевания. Это достижение проливает свет на патогенез ревматоидного артрита и открывает новые возможности по его терапии. Работа опубликована 25 декабря в журнале *Nature*.

Ревматоидный артрит – хроническое системное аутоиммунное воспалительное заболевание соединительной ткани с преимущественным поражением мелких суставов конечностей. Поражаются, как правило, голеностопные суставы, суставы лодыжек, коленей и кистей рук. Какой именно фактор вызывает сбой в иммунной системе, в результате которого она начинает атаковать собственные ткани организма, до сих пор неизвестно. Ревматоидный артрит лидирует среди причин нетрудоспособности в мире, поражая, по оценкам Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), примерно каждого сотого жителя Земли.

Авторы исследования провели мета-анализ данных, полученных в результате полной расшифровки геномов более ста тысяч человек европейского и азиатского происхождения. У почти 30 тысяч из них был диагностирован ревматоидный артрит, а остальные входили в контрольную группу. В итоге было выявлено порядка 10 миллионов случаев однонуклеотидного полиморфизма (SNP) – отличия последовательности ДНК размером в один нуклеотид, возникающего в результате точечной мутации.

Это позволило выявить 42 ранее неизвестных участка генома, связанных с риском ревматоидного артрита, дове-



дя общее число локусов до 101. В итоге было определено 98 генов, мутации в которых ассоциированы с развитием ревматоидного артрита. Особенно важно, что, как удалось установить, те же гены также связаны с риском развития некоторых видов сердечно-сосудистых и онкологических заболеваний, эффективные методы терапии которых уже разработаны. Полученные результаты позволяют предположить, что эти же методы могут быть применены и в случае ревматоидного артрита, считают авторы.

Как подчеркнула участвовавшая в исследовании Кэтрин Симинович (Katherine A. Siminovitch) из Lunenfeld-Tanenbaum Research Institute (Торонто, Канада), которую цитирует *MedicalXpress*, полученные новые знания о генетическом базисе ревматоидного артрита дают возможность выявления в каждом индивидуальном случае задействованных в процессе развития болезни молекулярных сигнальных путей, что открывает новые горизонты в персонализированном подходе к лечению заболевания.

Стоит отметить, что в 2012 году американские ученые установили, что клеточный сигнальный путь Notch, связанный с возникновением рака, влияет и на развитие ревматоидного артрита, а также доказали, что ингибиторы Notch, которые разрабатывались для лечения рака и болезни Альцгеймера, можно использовать и для лечения ревматоидного артрита.

*medportal.ru*

## «Хороший» холестерин оказался способен превращаться в «убийцу» сосудов

Американские ученые обнаружили механизм, посредством которого так называемый «хороший» холестерин (липопротеины высокой плотности, или ЛПВП) теряет свои положительные свойства и перестает оказывать защитное действие на сердечно-сосудистую систему, способствуя вместо этого воспалению, развитию атеросклероза и развитию бляшек на стенках сосудов. Результаты исследования были опубликованы накануне в журнале *Nature Medicine*.

Полезные свойства ЛПВП широко изучены, однако проведенные на сегодняшний день клинические испытания лекарственных препаратов, направленных на повышение их уровня, до сих пор не смогли показать существенного улучшения состояния сердечно-сосудистой системы. Этот факт, а также данные недавнего исследования, обнаружившего в стенках больных артерий большое количество окисленной формы белка, входящего в состав «хорошего» холестерина, подтолкнуло профессора Стэнли Хэйзена (Stanley Hazen) и его коллег из Cleveland Clinic изучить процесс, в ходе которого ЛПВП становятся дисфункциональными.

Холестерин необходим для построения клеточных мембран, выработки витамина D и различных стероидных гормонов, также он играет важную роль в деятельности иммунной системы и синапсов головного мозга. Липопротеины низкой плотности (ЛПНП) переносят холестерин от печени к клеткам, а ЛПВП забирают лишний холестерин у клеток и из стенок артерий и переносят его в печень, откуда он удаляется в виде желчных кислот в составе желчи.

*sciencedaily.com*





Одна таблетка содержит 0,625 мг и 1,25 мг индапамида.

Одна капсула содержит 2,5 мг индапамида.

### **Показания к применению**

- Артериальная гипертензия

### **Способ применения и дозы**

Индап® (таблетка и капсула) принимают по 0,625 мг; 1,25 мг; 2,5 мг 1 раз в сутки, утром до еды, не разжевывая и запивая достаточным количеством воды. Индап® 0,625 мг применяется в комбинации с другими антигипертензивными препаратами, Индап® 1,25 мг и 2,5 мг - в монотерапии и в комбинации. Максимальная суточная доза 2,5 мг, более высокие дозы усиливают диуретический эффект Индапа®.

### **Побочные действия**

При приеме препарата возможны: макулопапулезная сыпь, тошнота, рвота, пурпура, утомляемость, головокружение, ортостатическая гипотензия, гипокалиемия, гипонатриемия, гиперурикемия, гипергликемия, гипохлоремия, возможны аллергические реакции.

### **Противопоказания**

Тяжелые формы недостаточности функции почек, печени, гипокалиемия, повышенная чувствительность, дети до 18 лет, беременность и период лактации.

### **Лекарственные взаимодействия при одновременном применении Индапа®**

- с препаратами лития - возможно повышение концентрации лития;
- с астемизолом, бепридилем, эритромицином, галофантрином, сультопридом, терфенадином, винкамином - повышается вероятность возникновения полиморфной желудочковой тахикардии;
- с НПВС - возможно снижение антигипертензивного действия;
- с ингибиторами АПФ, баклофеном, трициклическими антидепрессантами - усиление антигипертензивного действия Индапа®;
- повышенный риск возникновения гипокалиемии при применении с амфотерицином В, глюко- и минералокортикоидами, тетракозактидом, сердечными гликозидами, слабительными средствами.

### **Особые указания**

При длительном применении могут развиваться электролитные нарушения, рекомендуется регулярно контролировать уровень калия, натрия, мочевой кислоты в крови.

Не влияет на способность управления транспортными средствами и потенциально опасными механизмами.

**Условия отпуска из аптек** - по рецепту

**Перед назначением и применением изучите инструкцию по медицинскому применению.**

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

**За дополнительной информацией обращаться по адресу:**

ООО «ПРО.МЕД. ЦС.»

г. Алматы, пр. Достык 132, оф. 9,

тел.: 8 (727) 260-89-36, факс: 8 (727) 260-89-36

E-mail: [marketing@promed.cs](mailto:marketing@promed.cs), [www.indap.ru](http://www.indap.ru)

РК-ЛС-5№010136 от 07.06.2012 г

РК-ЛС-5№019762 от 26.03.2013 г

РК-ЛС-5№019763 от 26.03.2013 г

Разрешение на рекламу №4527 от 28.12.2013 г

 **PRO.MED.CS**  
Praha a.s.