

Учредитель:
ТОО «Masters Trade»
Журнал зарегистрирован
в Министерстве связи
и информации РК
№14418-Ж, свид. о перерегистрации
от 24.06.2014 г.
Зарегистрированный тираж:
4000 экз.
Территория распространения:
Республика Казахстан

Главный редактор:
к.м.н. Дуйсеева Гульмира

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

Выпускающий редактор:
Карманова Нуртолкын

Журналисты:
Тленчиева Нагима, Рахметова Айгуль,
Петрова Оксана

Технический редактор:
Канахина Оксана

Выпускающий дизайнер:
Тарадай Татьяна

Фотографы:
Юсупова Гульжанат, Судаков Николай,
Новиков Алексей

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

При использовании материалов ссылка
на источник обязательна.

Ответственность за достоверность
информации несут авторы и
рекламодатели.

Полученные от авторов научные статьи
не рецензируются и не возвращаются.
Редакция может не разделять мнения
авторов и консультантов.

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

Редакция не несет ответственности
за содержание рекламных материалов.

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

По вопросам распространения
обращаться в редакцию.

Адрес редакции:
050059 Республика Казахстан
г. Алматы, ул. Кажымукана, 86
БЦ «ALMATAU», офис 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 Gerona»
г. Алматы, ул. Сатпаева, 30а/3

Человек и Лекарство – Казахстан

Научно-практический
специализированный
тематический журнал для врачей

№ 10 (41), 2014

Кардиология. Ревматология

Уважаемые коллеги!



Перед вами второй в этом году номер
журнала «Человек и Лекарство – Казах-
стан», посвященный важнейшим обла-
стям медицины – кардиологии и ревма-
тологии.

Актуальность проблемы сердечно-сосу-
дистых заболеваний состоит в том, что
они формируют весьма высокие уровни
заболеваемости, инвалидности и смерт-
ности людей, в то же время оставаясь
потенциально предотвратимыми.

Так, акцент на профилактику и инно-
вационные технологии сделал I Евра-
зийский съезд терапевтов и VI Конгресс
кардиологов Казахстана, где были об-

суждены вопросы организации терапевтической и кардиологической
службы, проблемы реабилитации и профилактики основных кардио-
логических и терапевтических заболеваний.

Традиционно на страницах журнала мы размещаем клинические реко-
мендации. Здесь вы найдете Новые рекомендации по лечению ревма-
тоидного артрита.

В выпуске также опубликованы работы ведущих клиницистов Казах-
стана и СНГ, в которых представлены новейшие достижения в про-
филактике, диагностике, лечении и фармакотерапии заболеваний
сердечно-сосудистой системы. Клуб ревматологов мы посвятили про-
блемам остеоартроза.

Очевидно, что журнал «Человек и Лекарство – Казахстан» за четыре
года своего существования стал весьма популярным, о чем свидетель-
ствуют отзывы наших читателей. Мы открыли бесплатную подпи-
ску на нашем сайте – www.chil.kz, где вы можете выбрать интересую-
щий вас тематический номер.

Уважаемые коллеги, приглашаем вас на VII Международный Конгресс
«Человек и Лекарство – Казахстан», который будет проходить:

29-30 октября 2014, Алматы

(Дом приемов «Бакиасарай», ул. Тимирязева, 42, Атакент)

31 октября 2014, Шымкент

(Областной театр оперы и балета).

Желаем вам, приятного и познавательного чтения!

С уважением, Дуйсеева Гульмира

Журнал выпускается при спонсорской поддержке
Общественного объединения «МЕДИЦИНСКОЕ ОБЪЕДИНЕНИЕ
ПРОФЕССИОНАЛЬНОГО РОСТА»

СОДЕРЖАНИЕ

ИНТЕРВЬЮ. СОБЫТИЯ. КОММЕНТАРИИ

I Евразийский съезд терапевтов и VI Конгресс кардиологов Казахстана: акцент на профилактику и инновационные технологии.....	6
Статины в профилактике сердечно-сосудистых осложнений: взгляд эксперта	11
Новые возможности нового перорального антикоагулянта	15

ИШЕМИЧЕСКАЯ БОЛЕЗНЬ СЕРДЦА: СИСТЕМНЫЙ ВЗГЛЯД

Ранекса®: новые возможности в лечении стабильной стенокардии. <i>Джунусбекова Г.А., Ибакова Ж.О.</i>	22
Обзор рекомендаций по диагностике и ведению больных с ишемической болезнью сердца со стабильным течением ACCF/AHA/ACP/AATS/PCNA/SCAI/STS, 2012 и ESC, 2013. Место нитратов длительного действия в лечении больных со стабильной стенокардией. <i>Багрий А.Э.</i>	29
L-Аргинин при ишемической болезни сердца: исследования продолжаются. <i>Коноплева Л.Ф., Андреев Е.В.</i>	33
Возможности Милдроната в кардионеврологической практике. <i>Мурашко Н.К.</i>	38

РЕВМАТОИДНЫЙ АРТРИТ: КЛИНИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

Новые рекомендации по лечению ревматоидного артрита (EULAR, 2013): место метотрексата. <i>Насонов Е.Л., Каратеев Д.Е., Чичасова Н.В.</i>	48
--	----

НОВОСТИ ДОКАЗАТЕЛЬНОЙ МЕДИЦИНЫ

Исследование эффективности и безопасности периндоприла при лечении больных артериальной гипертензией в стационаре. <i>Остроумова О.Д., Барбараи О.Л., Бондарева З.Г., Мордвинова Н.И., Перекальская М.А., Яхонтов Д.А.</i>	66
Результаты эндоваскулярного лечения больных инфарктом миокарда без зубца Q на электрокардиограмме. <i>Филатов А.А., Крылов В.В.</i>	72
Гомеостаз магния у больных артериальной гипертензией и ишемической болезнью сердца: возможности коррекции препаратами магния. <i>Левина О.И., Макаров В.Л., Чурина С.К.</i>	75
Необычный тип нодулярного поражения легких при ревматоидном артрите: редкое наблюдение. <i>Лискина И.В., Опанасенко Н.С., Загаба Л.М., Терешкович А.В.</i>	80

КЛУБ КАРДИОЛОГОВ: АРТЕРИАЛЬНАЯ ГИПЕРТЕНЗИЯ – НОВОЕ В ДИАГНОСТИКЕ И ЛЕЧЕНИИ

Дигидропиридиновые антагонисты кальция в лечении артериальной гипертензии у женщин: фокус на лерканидипин. <i>Барышникова Г.А., Чорбинская С.А., Степанова И.И.</i>	86
---	----

Модификация сфигмоманометра для измерения артериального давления на плече. <i>Енокян С.Г., Иманова Ш.Ш.</i>	93
--	----

Сравнительная оценка эффективности лечения больных артериальной гипертонией оригинальным биспрололом и генериком биспролола «Бипролом». <i>Жусупова А.М., Волокитин С.В., Мирзо Е.И.</i>	95
--	----

В ПОМОЩЬ ПРАКТИЧЕСКОМУ ВРАЧУ

Амиодарон: между оригинальным препаратом и генериками. <i>Шубик Ю.В.</i>	99
Клинический случай удлинения интервала QT. <i>Сайфутдинов Р.Г., Пак Э.В., Барыева Д.Ф., Шарафутдинова Р.Р.</i>	106
Профилактика сердечно-сосудистых заболеваний в практике семейного врача. Роль антитромбоцитарной терапии. <i>Корж А.Н.</i>	111
Патогенетическое лечение ИБС – смена взглядов. <i>Альмухамбетова Р.К., Жангелова Ш.Б.</i>	117

ОБЗОРЫ

Дефицит магния и сердечно-сосудистые заболевания: время действовать. <i>Трисветова Е.Л.</i>	120
Интерстициальное поражение легких у больных ревматоидным артритом в эру применения генно-инженерных биологических препаратов. <i>Бестаев Д.В., Каратеев Д.Е., Насонов Е.Л.</i>	127
Комбинация сартана и антагониста кальция – новые горизонты в лечении артериальной гипертензии. <i>Барбараи О.Л., Зверева Т.Н.</i>	134
Проблемы применения антитромбоцитарной терапии в кардиологии. <i>Гарькина С.В., Дупляков Д.В., Павлова Т.В.</i>	140
Фиксированные комбинации – наиболее эффективный путь лечения артериальной гипертензии. <i>Айдаргалиева Н.Е.</i>	146

КЛУБ РЕВМАТОЛОГОВ: ОСТЕОАРТРОЗ – СОВРЕМЕННЫЕ ТЕХНОЛОГИИ

Остеоартроз и метаболический синдром – современное видение проблемы. <i>Васильева Л.В., Лахин Д.И.</i>	154
Новые возможности лечения остеоартроза: комбинированная форма мелоксикама и хондроитина сульфата. <i>Бадюкин В.В.</i>	159

НОВОСТИ	167
----------------------	-----

I Евразийский съезд терапевтов и VI Конгресс кардиологов Казахстана: акцент на профилактику и инновационные технологии

Минувшим летом в Алматы прошел I Евразийский съезд терапевтов и VI Конгресс кардиологов Казахстана, где были обсуждены вопросы организации терапевтической и кардиологической службы, проблемы реабилитации и профилактики основных кардиологических и терапевтических заболеваний. Участие в форуме специалистов различных сфер медицины свидетельствовало о важности профилактического подхода с использованием инновационных технологий в диагностике и лечении сердечно-сосудистых и внутренних заболеваний. В работе I Евразийского съезда терапевтов и VI Конгресса кардиологов Республики Казахстан приняли участие 1800 делегатов из 30 стран дальнего и ближнего зарубежья, всех регионов Казахстана.

Организаторы форума: Министерство Здравоохранения Республики Казахстан, НИИ Кардиологии и Внутренних болезней МЗ РК, Евразийская Ассоциация терапевтов, Ассоциация терапевтов Республики Казахстан, Ассоциация кардиологов Республики Казахстан.

Р.К. Кабыкенова, советник министра здравоохранения РК зачитала Обращение министра здравоохранения С.З. Каирбековой к участникам и гостям Форума:

– Проведение такого масштабного мероприятия – знаменательное событие, поскольку ровно двадцать лет назад в Алматы, южной столице Казахстана, президент Республики Казахстан Н.А. Назарбаев впервые озвучил идею Евразийства, которая недавно нашла свое практическое воплощение в виде подписания договора о Евразийском экономическом союзе в Астане. В этой связи, открывающийся I Евразийский съезд терапевтов и очередной VI Конгресс кардиологов Казахстана представляет собой научно-практический форум для укрепления связей между нашими странами в области здравоохранения, установления и развития сотрудничества в решении глобаль-

ных медицинских проблем, таких как улучшение качества жизни наших народов, удлинения продолжительности жизни населения и поднятия качества медицинского обслуживания на международный уровень».

В своей приветственной речи к участникам форума президент Ассоциации кардиологов РК, директор НИИ Кардиологии и Внутренних болезней МЗ РК профессор С.Ф. Беркинбаев подчеркнул: «Научная программа двух событий посвящена важнейшим достижениям и новым направлениям медицинской науки в мире.

Диагностика, лечение и профилактика патологии внутренней медицины с применением передовых инновационных технологий приведет к повышению качества оказания медицинской помощи населению. Профилактическое направление внутренней медицины

должно стать не только одним из важнейших аспектов государственной политики в сфере здравоохранения, но и вопросом национальной безопасности населения РК».

В приветственной речи профессор Г.П. Арутюнов, Президент Евразийской Ассоциации Терапевтов сказал: «Мы искренне уверены, что наш конгресс станет образовательным рупором новых стандартов лечения, рекомендаций и результатов клинических исследований в области внутренней медицины. Конгресс планируется как ежегодное мероприятие, проводимое в разных странах и должен стать идеальной площадкой для междисциплинарного взаимодействия специалистов».

Торжественную часть завершила церемония награждения 19 ведущих ученых и специалистов почетными знаками «Ақ жүрек» и «Раушан».

Объединенный Евразийский съезд терапевтов и конгресс кардиологов – площадка, где специалисты различных отраслей из разных стран и регионов Казахстана смогли поделиться опытом и представить самые передовые достижения зарубежной и отечественной науки. Четырехдневная программа Форума была сформирована на междисциплинарной основе и отражала последние достижения в профилактике и лечении сердечно-сосудистых и внутренних заболеваний, наиболее актуальные проблемы медицинской науки и практики по следующим тематикам:

- Вопросы организации терапевтической и кардиологиче-



ской 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.

В рамках объединенного форума были проведены пленарное заседание, сателлитные симпозиумы, секционные заседания, стендовые

доклады, прослушаны лекции ведущих специалистов Казахстана и зарубежных стран, проведен конкурс молодых ученых.

На прошедшем форуме казахстанские терапевты и кардиологи осваивали новые методы лечения не только в теории, но и на практике. Ведущими учеными Казахстана и дальнего зарубежья было проведено 10 мастер-классов.

В работе съезда и конгресса приняли участие президент Евразийского общества терапевтов, профессор Г.П. Арутюнов, президент Ассоциации кардиологов РК, профессор С.Ф. Беркинбаев, члены Европейского Общества кардиологов Роберто Феррари, Махмуд Шахин, Роберт Хатала, Петар Цеферович, Мехмет Аксоя и др.

4 июня прошла пресс-конференция, в которой приняли участие: профессор С.Ф. Беркинбаев – директор НИИКиВБ МЗ РК, президент Ассоциации кардиологов Казахстана; Р.К. Кабыкенова – советник министра здравоохранения РК по делам болезней системы кровообращения; А.Г. Толегалиева – директор Департамента организации медицинской помощи МЗ РК; профессор Г.П. Арутюнов – Президент Евразийской Ассоциации

терапевтов, вице-президент Российского научного медицинского общества терапевтов, заслуженный врач РФ; Ян Пирк – ведущий кардиохирург пражского Института клинической и экспериментальной медицины (ИКЕМ); Родольфо Бадо – президент Всемирного общества терапевтов (Аргентина); Роберто Феррари – Президент Ассоциации «Детские сердца» (Италия).

За 4 дня вниманию участников форума было предложено 145 лекций и докладов.

Кардиологическая тематика заняла наиважнейшее место в программе объединенного форума, т.к. сердечно-сосудистые заболевания уже на протяжении многих десятилетий являются главной причиной смертности и одной из основных причин высокой заболеваемости в большинстве стран мира.

Настоящий прорыв наблюдается в казахстанской кардиохирургии, проведена четвертая операция по трансплантации донорского сердца. Проводятся кардиохирургические операции на открытом сердце взрослому населению и детям. Также увеличилось число интервенционных вмешательств (коронароангиография и стентирование).



Одной из главных проблем в казахстанской кардиологии является острый коронарный синдром, который чаще всего случается неожиданно, больному необходимо оказывать помощь экстренно. Сейчас у нас в стране работают около 40 ангиографов.

Зал, где проводился сателлитный симпозиум «Рекомендации ESH/ESC по лечению АГ в клинической практике» с трудом вместил всех желающих. Действительно, проблема АГ актуальна для всех стран, а услышать рекомендации профессора А.Г. Арутюнова пришли не только терапевты и кардиологи.

Связь патологии почек и кардиоваскулярной патологии признана всеми, в том числе и рекомендациями Российского медицинского общества по артериальной гипертензии и Научного общества кардиологов. Поражение почек является критерием стратификации риска при кардиоваскулярной патологии.

Нефропротективная терапия является одновременно кардиопротективной, и позволяет замедлить как прогрессирование патологии почек, так и развитие сердечно-сосудистой патологии. Именно на секции «Нефрология»

и «Школе для практических врачей «Мочегонная терапия и нефропротекция в современной практике врача-терапевта» много полезного для себя узнали наши доктора.

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

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

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

Любой мочегонный препарат, вмешиваясь в электролитный ба-

ланс, будет чреват нарушениями ритма. Самый главный показатель, от которого во многом зависит продолжительность жизни пациента – это скорость клубочковой фильтрации. На клинической эффективности петлевых диуретиков в лечении больных ХСН акцентировал внимание спикер. При назначении диуретиков в первую очередь обращается внимание на период полувыведения. Чем выше период полувыведения, тем безопаснее препарат.

Внезапная сердечная смерть является одной из важнейших проблем здравоохранения. До настоящего времени не существовало общепринятых клинических рекомендаций по данному разделу как в Америке, так и в Европе. Определенным образом этот пробел восполняли рекомендации по лечению пациентов с желудочковыми нарушениями ритма сердца.

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

Учитывая, что ХСН является одним из заключительных этапов сердечно-сосудистого континуума (или непрерывного развития

ССЗ), а также осложнением большинства болезней сердца, успешное лечение этих заболеваний можно рассматривать как профилактику развития декомпенсации сердечной деятельности.

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

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

Почти на всех секциях, посвященных АГ, ИБС, ОКС, аритмологии спикеры большое внимание уделили тромболитической терапии.

Метод радиочастотных катетерных абляций (РЧА) по поводу различных нарушений сердечного ритма известен давно. Однако инновационный метод криоабляции в Казахстане внедряется впервые. Более подробно с этой методикой можно было ознакомиться на мастер-классе «Криоабляция при фибрилляции предсердий».

Основой профилактики сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) и их осложнений является оздоров-



Т.З. Сейсембеков – Президент Ассоциации терапевтов РК (Казахстан)



Г.П. Арутюнов – Президент Евразийской Ассоциации терапевтов (Россия)



Роберто Феррари – Президент Ассоциации «Детские сердца», член европейского Общества кардиологов (Италия)

ление образа жизни и устранение/коррекция факторов риска ССЗ, а также раннее выявление ССЗ и риска их развития и эффективное лечение.

Какова же стратегия профилактики сердечно-сосудистых заболеваний? Профессор М.Н. Мамедов (Руководитель лаборатории прогнозирования и коррекции сердечно-сосудистого риска при Государственном научно-исследовательском центре профилакти-

ческой медицины, ответственный секретарь Российского национального конгресса кардиологов, г. Москва, РФ) считает, что долгосрочная задача – это популяционная стратегия. Это воздействие на те факторы образа жизни и окружающей среды, которые увеличивают риск развития сердечно-сосудистых заболеваний среди всего населения. Если попросту сказать, это то, что мы называем «здоровый образ жизни». Хорошо спланированные профилактические программы могут существенно повлиять на образ жизни и распространенность факторов риска. Изменение образа жизни и снижение уровней факторов риска действительно приводит к снижению сердечно-сосудистых и других хронических неинфекционных заболеваний.

Своего коллегу поддержал проф. Г.П. Арутюнов, представив данные о возможности снижения смертности путем изменения образа жизни и диеты у больных ишемической и коронарной болезнью сердца в общей популяции, которые оказались весьма убедительными. Прекращение курения снижает смертность от 35 до 50%, повышение физической активности на 25-30%. Разумное употребление алкоголя, изменения в питании также снижают смертность. Коррекция образа жизни поможет добиться результатов, сравнимых с применением медикаментозных препаратов.

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

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

Как известно, сахарный диабет – эндокринологический спутник кардиологических заболеваний. С последними обновлениями руководств по лечению сахарного диабета и сердечно-сосудистых заболеваний ESC/EASD ознакомил участников форума Дэн Гайц (президент Румынского фонда сердца, член правления Всемирной федерации сердца). Что действительно нового? На этот и многие другие вопросы доктора смогли получить ответы на сателлитном симпозиуме «Лечение диабета у больных с сердечно-сосудистыми заболеваниями» и мастер-классе «Инновационные технологии в терапии сахарного диабета». Нет сомнений, что наличие СД и даже просто инсулинорезистентности предрасполагает к развитию ХСН, причем в максимальной степени увеличение риска отмечается у женщин. Сочетание ХСН с СД усугубляет неблагоприятный прогноз пациентов. Поэтому успешное лечение пациентов с СД и его осложнениями позволяет существенно уменьшать риск развития ХСН.

В настоящее время одной из главных задач управления СД является замедление или прекращение развития макрососудистых **осложнений** и связанных с ними кардиоваскулярных событий. Метаболические отклонения, связанные с СД, такие как гипергликемия, инсулинорезистентность, дислипидемия, окислительный стресс, вызывают молекулярные изменения, которые приводят к эндотелиальной дисфункции и нарушениям в системе гемостаза и, как следствие, к развитию и прогрессированию атеросклероза и сердечно-сосудистым **осложнениям**.

Огромный интерес вызвал мастер-класс «Ведение больных с гипопункцией щитовидной железы» и это понятно, ведь для нашего региона заболевания щитовидной железы не только актуальная, но и болезненная тема.

Взаимодействие между заболеваниями органов пищеварения и сердечно-сосудистой системы представляет несомненный ин-

терес. Близость расположения с сердцем, общность иннервации способны при переполнении желудка, патологии пищевода по типу висцеро-висцеральных рефлексов провоцировать аритмии, имитировать ИБС. Патология верхнего отдела ЖКТ может приводить к функциональным расстройствам сердечно-сосудистой системы, возникающим опосредованно через ВНС.

Научный и образовательный интерес к работе секции «Гастроэнтерология и гепатология» были вызваны тем, что в мире наблюдается рост заболеваний органов пищеварения и печени, приводящих в перспективе к развитию предопухолевых состояний и ранней инвалидизации. В рамках прошедшего форума на гастроэксекции были обсуждены проблемы выработки единых стратегических и тактических вопросов, касающихся адекватной диагностики, тактики ведения и вопросов рациональной фармакотерапии, основанных на доказательной медицине.

Кроме того, еще одним несомненным преимуществом работы данной секции было участие в ней врачей различных специальностей – гастроэнтерологов, гепатологов, инфекционистов, хирургов, эндоскопистов, терапевтов и др.

Отдельной проблемой, безусловно, стояли вопросы аллергических заболеваний. Рост числа аллергических заболеваний во всем мире достиг таких масштабов, что аллергию называют «эпидемией XXI века». В рамках съезда, большое внимание было уделено диагностике и лечению бронхиальной астмы, т.к. астма – это гетерогенное состояние с широкой вариабельностью индивидуальных проявлений. Выделены различные фенотипы и эндотипы бронхиальной астмы, которые связаны с особенностями возрастными, и с особенностями триггерных факторов, которые могут вызывать то или иное проявление заболевания. Именно поэтому, четырехчасовой мастер-класс «Контроль эффективности лечения бронхиальной

астмы, роль мониторинга функции внешнего дыхания и обучения пациентов» привлек внимание врачей различных специальностей – аллергологов, пульмонологов, терапевтов, эндокринологов, педиатров.

Коморбидные болезни, нерациональное использование лекарственных средств, самолечение, ненадлежащая аптечная практика в отношении отпуска медикаментов в аптеках привели к тому, что все более актуальной становится проблема лекарственной аллергии. Мастер-класс, проведенный профессором Т.Н. Нурпеисовым и его коллегами «Современные подходы к менеджменту лекарственной аллергии» выявил наиболее «больные» проблемы и пути их решения.

Участие в I Евразийском съезде терапевтов и VI Конгрессе кардиологов Казахстана специалистов различных сфер медицины свидетельствует о понимании важности мультидисциплинарного подхода к лечению патологии внутренней медицины и сердечно-сосудистых заболеваний.

В течение четырех дней делегаты обсуждали вопросы организации терапевтической и кардиологической службы, новые медицинские технологии в диагностике, лечении и профилактике терапевтических, основных сердечно-сосудистых заболеваний, оказание лечебно-диагностической помощи на уровне ПМСП, проблемы реабилитации и профилактики основных кардиологических и терапевтических заболеваний, инновации в лабораторной и функциональной диагностике.

По окончании конгресса участники получили сертификаты, подтверждающие их участие в I Евразийском съезде терапевтов и VI Конгрессе кардиологов Казахстана.

В заключительный день работы форума был обсужден проект резолюции. После внесения поправок и предложений резолюция была принята единогласно.

Подготовила Айгуль Рахметова

Статины в профилактике сердечно-сосудистых осложнений: взгляд эксперта



В настоящее время патология сердечно-сосудистой системы является ведущей причиной заболеваемости и смертности среди населения развитых стран. Как правило, в основе большинства сердечно-сосудистых заболеваний, таких как ишемическая болезнь сердца (ИБС), инфаркт миокарда (ИМ), инсульт, заболевания периферических артерий, лежит атеросклероз, одним из ведущих факторов риска развития которого является нарушение обмена липидов. О возможностях, которые открывает применение препаратов группы статинов при атеросклерозе, мы беседуем с доктором медицинских наук А.В. Сусековым, ведущим научным сотрудником лаборатории клинической липидологии отдела проблем атеросклероза ФГБУ РКНПК Минздрава России, членом Международного Экспертного Совета по Атеросклерозу Международного Общества Атеросклероза.

– Андрей Владимирович, то, что уровни общего холестерина и ХС липопротеинов низкой плотности в значительной степени определяют риск развития сердечно-сосудистых осложнений, не вызывает сомнений. Почему же до сих пор имеют место дискуссии относительно возможности эффективного контроля атеросклероза и его осложнений липидснижающими лекарственными средствами?

– Действительно, Вы правы. Однако в большинстве стран мира все-таки ориентируются на уровень «плохого» холестерина, холестерина липопротеинов низкой плотности (ХС-ЛНП). Давно доказано, что повышение уровня ХС-ЛНП более 2,6 ммоль/л у взрослых в большинстве популяций, включая население арабских и азиатских стран, положительно коррелирует с риском развития сердечно-сосудистых заболеваний, прежде всего атеросклероза и ИБС. Статины – наиболее эффективная и хорошо изученная группа гиполипидемических препаратов, радикально изменившие подход к первичной и вторичной профилактике ИБС в конце 20 и начале 21 века, оттеснив на второй план традиционные гиполипидемические средства – никотиновую кислоту, фибраты, ионо-обменные смолы. Это четко отражено в международных Рекомендациях по липидам EAS/ESC 2011 (Европа), ACC/AHA 2013 (США), NICE Lipid Guidelines 2014 (Великобритания). В настоящее время статины являются препаратами первого выбора при лечении как больных с документально подтвержденным атеросклерозом, так и лиц с высоким риском его развития, поэтому вопрос о применении гиполипидемических препаратов с целью эффективного

контроля атеросклероза и его осложнений уже не вызывает сомнений. По результатам фармако-эпидемиологических исследований, например исследования Dyslipidaemia International Study (DYSIS), чаще всего врачи назначают такие статины как симvastатин, аторvastатин, розувastатин. Роль комбинированной терапии пока до сих пор не определена, за исключением, пожалуй, комбинации статинов с фибратами у больных с сахарным диабетом 2 типа, имеющих исходный липидный профиль с повышением уровня триглицеридов и сниженный уровень «хорошего» холестерина (ретроспективный анализ исследования ACCORD-LIPIDS). В рамках конгресса Европейского Общества Атеросклероза (30 августа–3 сентября 2014, Барселона, Испания), был интересный доклад профессора из Оксфорда Jane Armitage о прогнозе большого исследования с твердыми конечными точками IMPROVE-IT, где проверяется гипотеза об эффективности и безопасности комбинации симvastатина с эзетемибом и достижение целевых уровней ХС-ЛНП 1,8 ммоль/л.

– В практике терапевта больные, длительно страдающие артериальной гипертензией (АГ), составляют большинство и требуют особого внимания, так как среди них наиболее высок процент сердечно-сосудистых катастроф и осложнений (инфаркт миокарда, инсульт, нарушения сердечного ритма, сердечная недостаточность, снижение функции почек). Есть ли реальные пути для уменьшения частоты данных осложнений, и чем врач-терапевт первичного звена может оптимизировать лечение таких больных?

– Очевидно, речь идет прежде всего об адекватной антигипертензивной терапии, которая направлена как на коррекцию артериального давления, так и на защиту органов-мишеней. Однако практика показывает, что этого недостаточно. Эндотелий, как одна из мишеней сосудистой патологии, испытывает на себе влияние не только повышенного АД, но и повреждается атеросклеротическим процессом. Патологическое воздействие атерогенных фракций холестерина начинается задолго до формирования гемодинамически значимых бляшек, препятствующих току крови в жизненно важных органах. Связь сердечно-сосудистых событий с уровнем общего холестерина и ХС-ЛПНП хорошо известна и на сегодняшний день не вызывает сомнений.

Клинические рандомизированные исследования доказали, что эффективное лечение АГ

существенно снижает риск развития инфаркта миокарда (на 20–25%), инсульта (на 35–40%) и сердечной недостаточности (более чем на 50%). Messerli F.H. et al. при проведении мета-анализа выявили, что у пациентов с артериальной гипертензией применение статинов сопровождалось снижением сердечно-сосудистой заболеваемости и смертности на 22%. В крупном десятилетнем эпидемиологическом исследовании установлено, что эффективный контроль АД и коррекция содержания ХС-ЛПНП в крови предотвращает осложнения ишемической болезни сердца (ИБС) у 51,3% мужчин и у 42,6% женщин с АГ.

– Можно ли назначать статины всем больным ИБС независимо от уровня ЛПНП?

– С июня 2011 года мы живем по другим правилам, липиды – далеко не самый важный показатель для назначения статинов. Европейские рекомендации по диагностике и лечению дислипидемий (EAS/ESC Lipid Guidelines, 2011) регламентируют назначения статинов в соответствии с сердечно-сосудистым риском. Вторичная профилактика (когда у пациента уже есть заболевание) – нужно достигать целевых уровней ХС-ЛНП не более 1,8 ммоль/л (очень высокий СС риск) или не более 2,5 ммоль/л (высокий риск); для пациентов умеренного и низкого СС риска – $\leq 3,0$ и 3,5 ммоль/л, соответственно. Вторичный анализ исследования «Юпитер», других исследованиях со статинами в первичной профилактике и мета-анализов (CTT Collaboration 2005, 2010, 2012) показал, что снижение СС риска происходит по всем квартилям исходного уровня ХС-ЛНП вплоть до низких значений. По образному выражению профессора Philip Barter (Australia), если у больного с ОКС уровень ХС-ЛНП нормальный, его все равно надо ополовинить. На съезде в Барселоне в конце августа 2014 г. John Kastelein (Нидерланды) приводил доводы, что нижняя граница снижения уровня «плохого» холестерина – это значения этого показателя около 0,65 ммоль/л, которые определяются в крови у человеческих младенцев или некоторых млекопитающих – овец, коров, собак и т.д. У своих пациентов при лечении статинами я стараюсь придерживаться нижней границы ХС-ЛНП около 1 ммоль/л.

Назначение статинов в первичной профилактике – отдельная тема, однако и в этих случаях придется прибегнуть к простой математике. Для европейцев старт терапии статинами должен быть при повышении риска фатальных СС осложнений по SCORE на 5%, по новым Амери-

канским Рекомендациям – при повышении СС риска более 7,5%.

– На что же следует обратить внимание врачей?

– Прием статинов должен быть непрерывным, пожизненным – только так можно получить эффект от их применения. Старт терапии статинами должен основываться на риске, а не на уровне липидов. Обязательно обращать внимание на формирование приверженности к лечению, необходимо объяснять больному, что через снижение уровня холестерина мы снижаем риски первого или повторного инфаркта миокарда или инсульта.

Не забываем контролировать другие факторы риска, главные из них – артериальная гипертония и гликемия при сахарном диабете. Статины назначаются в адекватных дозировках, титрование, как правило не требуется. Лабораторный контроль (ферменты АСТ/АЛТ, КФК) – каждые 8–12 недель.

– На что необходимо ориентироваться при выборе препарата?

– При выборе конкретного препарата важно ориентироваться как на доказательную базу, так и на индивидуальные особенности каждого пациента (функция почек, исходный липидный профиль, метаболические расстройства, наличие эндокринных заболеваний – гипотиреоза, сахарного диабета и т.д.).

– Каким должен быть подход при выборе доз статинов?

– По мнению большинства российских экспертов, с выходом американских рекомендаций 2013 г. практикующим врачам следует использовать следующую стратегию: достижение целевых уровней ХС-ЛПНП <1,8 ммоль/л у больных очень высокого риска (Европейские рекомендации, 2011), при этом должны использоваться умеренные или высокие дозы статинов (как описано в американских рекомендациях АСС/АНА 2013 года). Таким образом, лечение статинами в адекватных дозировках позволит большему количеству пациентов достигать целевых уровней ХС-ЛПНП, что снизит смертность от сердечно-сосудистых заболеваний.

– Что делать, если адекватная доза статинов не позволяет добиться желаемого уровня ЛПНП?

– Действительно, далеко не у всех больных удается достигнуть целевого уровня ЛПНП. Во-первых, можно повысить дозировку аторва-

статина до максимальной – 80 мг, розувастатина до 40 мг. Во-вторых, можно комбинировать с лекарственным средством из другой группы. В настоящее время в Лаборатории клинической липидологии ФГБУ РКНПК Минздрава России под рутинным наблюдением находится более 100 больных с семейной дислипидемией, которые получают терапию статинами, включая дозу 80 мг/сут. в комбинации с Эзетимибом 10 мг/сут. Эти пациенты хорошо переносят лечение, серьезных побочных эффектов за последние 10–15 лет на таком лечении получено не было. Но надо помнить, что терапию нужно проводить под тщательным мониторингом биохимических параметров.

– В большинстве исследований с использованием статинов рекомендовано стремиться к уровню ХС-ЛПНП в диапазоне: 1,8 ммоль/л–2,0 ммоль/л, в некоторых – целевой уровень ЛПНП <1,8 ммоль/л. Так каким должен быть целевой уровень ЛПНП?

– В новых американских рекомендациях АСС/АНА Guide lines on the Treatment of Blood Cholesterol to Reduce atherosclerotic Cardiovascular Risk in Adults (NCEP ATP IV) вообще отменены целевые уровни ХС-ЛПНП и выделены 4 группы пациентов, для которых рекомендовано назначение статинов в высоких и умеренных дозах, а именно:

- Пациенты с клиническими проявлениями атеросклероза в сонных, коронарных и периферических артериях.
- Пациенты с уровнем ХС-ЛПНП >4,1 ммоль/л.
- Пациенты с СД в возрасте 40–75 лет и уровнем ХС-ЛПНП 1,8–4,9 ммоль/л.
- Пациенты без клинических проявлений атеросклероза или сахарного диабета (возраст 40–75 лет) с 10-летним риском осложнений атеросклероза более 7,5%.

В рекомендациях, содержащихся в концептуальной статье, вышедшей под эгидой Международного общества атеросклероза (IAS), для первичной профилактики рекомендованы следующие целевые уровни:

- ХС-ЛПНП <2,6 ммоль/л,
- ХС-не-ЛВП <3,4 ммоль/л,
- Апо В <90 мг/дл.

Рекомендации IAS особенно актуальны для стран очень высокого СС-риска.

– Андрей Владимирович, как Вы относитесь к назначению стартовых доз статинов?

– Я не сторонник низких доз. Кроме того, в условиях повседневной клинической практики гиполипидемическая эффективность статинов

несколько ниже, чем в специально организованных рандомизированных исследованиях. Никакой доказательной базы для низких доз статинов (симвастатин 10 мг/сут., аторвастатин 5 мг/сут., розувастатин 5 мг/сут.) нет.

– Какова клиническая эффективность статинов в профилактике сердечно-сосудистых осложнений у пациентов с СД?

– Эффективность аторвастатина у пациентов с сахарным диабетом была доказана в крупном многоцентровом рандомизированном исследовании CARDS, которое было закончено досрочно ввиду явного преимущества аторвастатина.

Как известно, характерной особенностью липидного спектра пациентов с СД 2-го типа является гипертриглицеридемия и снижение уровня ХС-ЛПНП.

Назначение аторвастатина ведет к значимому снижению уровня триглицеридов в крови у пациентов с СД 2-го типа и снижению рисков развития сердечно-сосудистых осложнений. В последних английских Рекомендациях NICE Lipid Guidelines (июль 2014 г.) в качестве основной цели для терапии вообще выбран новый показатель – ХС-не-ЛВП, который тесно связан с уровнем ТГ (определяется по формуле $\text{ХС-не-ЛВП} = \text{общий ХС} - \text{ХС-ЛВП}$, норма не более 2,6 ммоль/л для больных с ИБС и не более).

– Нужно ли назначать статины при остром коронарном синдроме?

– Обязательно. Аторвастатин 80 мг/сут., розувастатин 40 мг/сут., симвастатин 80 мг/сут. в первые дни без титрации минимум на полгода у больных после острого ИМ и ОКС – безальтернативная терапия (исследование PROVE-IT/TIMI 22). Кстати сказать, такая же стратегия рекомендована и для пациентов, перенесших ишемический инсульт или ТИА (исследование SPARCL), при этом лечение должно быть длительным, не менее 4–5 лет.

– Каков профиль безопасности у аторвастатина?

– Оригинальный аторвастатин обычно хорошо переносится. Частота побочных эффектов была сопоставимой в подгруппах пациентов, получавших аторвастатин в дозах 10 и 80 мг/сут. Миопатия не превышала 0,04%, рабдомиолиз встречался не чаще чем в 0,05% случаев. Интересный факт, что самая изученная доза аторвастатина – это именно 80 мг/сут., поэтому назначение «рабочих» дозировок 20 и 40 мг/сут. в первичной и вторичной профилактике атеросклероза тем более безопасно.

– Как Вы считаете, чем одни статины отличаются от других?

– Например, аторвастатин обладает помимо выраженного снижения уровня ХС ЛПНП на 30–50% еще и нелипидными (плейотропными) эффектами, что связано с его противовоспалительным действием.

– Тема лечения больных атеросклерозом статинами столь обширна, что в рамках одного интервью невозможно ответить на все интересные вопросы. Завершая беседу, Андрей Владимирович, что бы Вы могли сказать о перспективах лечения гиперхолестеринемии?

– В ближайшие годы (2017–18 гг.) возможен прорыв в области новых препаратов – ингибиторов проконвертазы PCSK9 (эволокумаб, алирокумаб, бокозикумаб), ингибиторов белка, переносящего эфиры холестерина (анацетрапид, эвацентрапид), ингибитора МТФ ломитапиба и антисмыслового препарата мипомерсена (для лечения больных с гомозиготной гиперхолестеринемией), а также нового фибрата (K-877, Япония). Есть определенные проблемы с поиском лекарств, повышающих уровень холестерина ЛВП, много исследований в этой области закончились с негативными результатами (например, исследование ASSURE с Апо А-1 миметиком RVX-208).

В настоящее время растет интерес к проблеме гипертриглицеридемии, запланированы и начаты крупные исследования (REDUCE-IT, STRENGTH) новых омега 3 ПНЖК (амарин, эпанова) по влиянию на «твердые» конечные точки. Однако, по образному выражению профессора John Kastelein, лечение статинами – это нерушимая железобетонная платформа, основа основ лечения атеросклероза на долгие годы.

Пришли новые времена и новые цели, как для коррекции факторов риска, так и для терапии. Считаю, что в Казахстане, так же как и в России, не исчерпаны все резервы для адекватной терапии статинами. Мы также не должны забывать о немедикаментозной коррекции факторов риска, чтобы давление фарминдустрии все-таки не захлестнуло категорию пациентов низкого риска, где в приоритете должны быть диета, физическая активность, коррекция ожирения, прекращение курения. Но когда риски растут, тогда нужно назначать терапию статинами, и она должна быть адекватной. Другого пути у нас нет.

Вопросы задавала Айгуль Рахметова

Размещается при финансовой поддержке компании Pfizer

Новые возможности нового перорального антикоагулянта



Проблемы тромбозов и эмболий включают много аспектов и нюансов, которые обсуждаются сегодня в рамках всех международных и национальных кардиологических научных форумов. Не стал исключением I Евразийский съезд терапевтов и VI Конгресс кардиологов Казахстана, в ходе которого состоялся сателлитный симпозиум «Новые возможности профилактики инсультов у пациентов с фибрилляцией предсердий». Доклады «Новые возможности профилактики инсульта у больных с фибрилляцией предсердий неклапанной природы» и «Больной с ТЭЛА и/или тромбозом глубоких вен. Проблемы и перспективы терапии антикоагулянтами» были представлены д.м.н. С.Р. Гиларевским, профессором кафедры клинической фармакологии и терапии ГБОУ ДПО «Российская медицинская академия последипломного образования» МЗ РФ.

Фибрилляция предсердий (ФП) – одна из распространенных аритмий. Хотя ФП, как правило, не представляет непосредственной угрозы для жизни, тем не менее, она может вызвать ряд осложнений, приводящих к инвалидизации и даже смерти. Наиболее тяжелые последствия имеют тромбоэмболии в сосудах большого круга кровообращения, в особенности, ишемический инсульт, который во многих случаях ведет к утрате трудоспособности и способности к самообслуживанию, а зачастую и к смерти больного.

В 2010 г. в мире ФП регистрировалась более чем у 45 млн. человек, из них 33,5 млн. мужчин и 12,6 млн. женщин. К сожалению, наблюдается тенденция к увеличению числа больных с ФП и увеличению смертности, связанной с ФП. Так, в 2010 г. смертность, связанная с ФП, возросла в 2 раза в сравнении с 1990 г. (с 0,9 на 100 тыс. человек в 1990 г. до 1,7 на 100 тыс. человек в 2010 г.).

У больных с фибрилляцией предсердий риск инсульта в пять раз выше, чем в общей популяции. Причем при наличии ФП инсульт

чаще становится смертельным.

Для удобства и унификации подходов на сегодняшний день выделяют 8 независимых прогностических факторов риска инсульта, которые отражены в шкале CHA₂DS₂VASc: сердечная недостаточность, артериальная гипертензия (АГ), сахарный диабет, тромбоз и атеросклероз любой локализации, возраст 65-74 года и женский пол по 1 баллу, и возраст ≥75 лет, инсульт/переходящее нарушение мозгового кровообращения по 2 балла. Риск инсульта и системных эмболий, который обу-

словливает необходимость медикаментозной профилактики, зависит от суммы баллов по шкале:

- 0 баллов – низкий риск; можно не проводить медикаментозную профилактику или назначить аспирин;
- 1 балл – умеренный риск; можно выбирать между назначением аспирина и оральных антикоагулянтов, но предпочтение следует отдать антикоагулянтам, как более эффективным в предупреждении инсульта при наименьшей безопасности;
- 2 балла и более – высокий риск инсульта, необходим прием антикоагулянтов.

Что говорят современные Рекомендации о дальнейшем лечении больного в зависимости от риска инсульта?

В соответствии с современными рекомендациями, допускается отказ от применения антитромботической терапии, если оценка по шкале CHA₂DS₂VASc составляет 0 баллов. При наличии показаний к приему антикоагулянтов, но отсутствии возможности их применения, показано сочетание использования аспирина и клопидогреля, а в случае невозможности такой терапии (например, из-за очень высокого риска развития кровотечения) применяют только аспирин.

Большое значение имеет оценка риска геморрагических осложнений. Риск кровотечений оценивается по шкале HAS-BLED. При такой оценке учитывают следующие факторы: наличие АГ, печеночной или почечной недостаточности, ранее перенесенный инсульт, кровотечения в анамнезе, лабильность показателей МНО, возраст старше 65 лет и постоянный прием лекарственных препаратов, а также употребление алкоголя. Наличие каждого из таких факторов оценивается в один балл. Таким образом, суммарная оценка по шкале HAS-BLED, соответствующая максимальному риску кровотечений,

может достигать 9 баллов. Высоким считается риск кровотечения при оценке по шкале 3 балла и более.

Факторы риска развития ишемического инсульта во многом совпадают с факторами риска развития кровотечений. Таким образом, следует учитывать, что антикоагулянтная терапия у больного с высоким риском развития эмболических осложнений будет сопровождаться и более высоким риском развития геморрагических осложнений по сравнению с больным, имеющим меньший риск развития эмболий. Причем геморрагические осложнения могут быть достаточно тяжелыми, особенно в случае развития геморрагического инсульта.

Доказано, что прием антикоагулянтов эффективен для профилактики развития ишемических инсультов.

В России от 5 до 50% больных с ФП применяют антикоагулянты, в Европе в 2012-2013 гг. доля таких больных составляла 80%, причем 66% из них применяли антагонисты витамина К (АВК), 11% – антиагреганты, 10% – сочетание АВК и антиагрегантов и лишь 6% – новые пероральные антикоагулянты (НПАК). В США в 2013 г. впервые частота назначения врачами ривараксана (39,4% больных с ФП) превысила частоту назначения варфарина (34,9% больных с ФП).

В течение длительного времени для профилактики инсульта у больных с ФП врачи использовали варфарин, считавшийся «золотым стандартом» антикоагулянтной терапии. В ходе выполнения многих рандомизированных исследований были получены данные о преимуществах приема АВК варфарина по сравнению с плацебо или антиагрегантами (аспирином или двухкомпонентной терапией аспирином и клопидогрелем) для снижения риска развития инсульта у больных с ФП.

Однако частота применения варфарина, несмотря на то, что в течение длительного периода он оставался практически единственным эффективным антикоагулянтом, была относительно невысокой. По данным российских авторов, этот препарат принимали от 5,0 до 50% больных, имевших показания к применению антикоагулянтов. Далеко не у всех больных достигался требуемый уровень международного нормализованного отношения – МНО (от 2,0 до 3,0), при котором обеспечивается эффективное антикоагулянтное действие варфарина и безопасность его применения. Таким образом, в амбулаторной практике большинство больных с высоким риском развития инсульта на фоне ФП оставались незащищенными от этого грозного осложнения.

Именно в таких условиях недостаточно эффективной антикоагулянтной терапии больных с ФП в реальной клинической практике появляются новые пероральные антикоагулянты, что, несомненно, стало новой ступенью на пути к усовершенствованию антикоагулянтной терапии при высоком риске инсульта.

В целом применение новых пероральных антикоагулянтов не только менее эффективно, но более безопасно по сравнению с приемом варфарина. В ходе выполнения исследований ARISTOTLE и RE-LY применение апиксана и дабигатрана было не менее эффективно по сравнению с приемом варфарина, так как основная цель таких исследований состояла в проверке гипотезы о том, что применение нового перорального антикоагулянта не менее эффективно по сравнению с приемом варфарина. В ходе выполнения исследования ENGAGE сравнивали эффективность приема ингибитора фактора Ха эдоксана и варфарина. Следует отметить, что применение всех новых пероральных антикоагулянтов по



сравнению с приемом варфарина приводило к статистически значимому снижению частоты развития геморрагических инсультов и внутричерепных кровоизлияний.

Новые пероральные антикоагулянты в отличие от варфарина, влияющего одновременно на несколько факторов свертывания крови, избирательно ингибируют только один фактор, что определяет ряд преимуществ. К таким преимуществам относят предсказуемую фармакодинамику, низкий риск взаимодействий с другими препаратами и пищевыми продуктами, отсутствие необходимости в регулярном наблюдении за лабораторными показателями свертываемости крови. Главным клиническим преимуществом новых препаратов по сравнению с приемом варфарина следует считать снижение частоты геморрагических инсультов.

Следует несколько подробнее остановиться на результатах исследования ROCKET AF.

В ходе выполнения многоцентрового рандомизированного двойного слепого исследования ROCKET AF (Rivaroxaban Once

daily oral direct Factor Xa inhibition Compared with vitamin K antagonism for prevention of stroke and Embolism Trial in Atrial Fibrillation) сравнивали эффективность профилактики инсульта и эмболий в сосуды большого круга кровообращения при ФП с помощью прямого перорального ингибитора фактора Ха ривароксабана, принимаемого раз в сутки, и применения антагонистов витамина К. В ходе выполнения исследования ривароксабан применялся 1 раз в сутки (по 20 мг в сутки или по 15 мг в сутки при нарушении функции почек), дозу варфарина подбирали индивидуально. В исследование было включено более 14 тысяч больных с ФП неклапанной природы, входящих в группу риска инсульта или эмболии в сосуды большого круга кровообращения.

Основной целью ROCKET AF была проверка гипотезы о том, что прием ривароксабана, принимаемого 1 раз в сутки, будет не менее эффективен по сравнению с приемом варфарина в индивидуально подобранной дозе для профилактики развития инсульта и эмболий в сосудах большого

круга кровообращения у больных с ФП неклапанной природы. Основным показателем безопасности в исследовании ROCKET AF была суммарная частота тяжелых и нетяжелых, но клинически значимых кровотечений. Характеристики больных, включенных в исследование ROCKET AF, в наибольшей степени отражали характеристики больных с ФП в общей популяции.

Обсуждая эффекты ривароксабана при лечении больных с ФП, следует в первую очередь отметить те преимущества, которые обеспечивает селективное подавление фактора Ха. Образование фактора Ха занимает центральное место в системе свертывания крови, поскольку он участвует в превращении протромбина в тромбин, который, в свою очередь, обуславливает активацию тромбоцитов и образование фибринового тромба. Известно, что одна молекула фактора Ха влияет на образование более 1000 молекул тромбина. Предотвращение «тромбинового взрыва» при использовании ингибиторов фактора Ха и снижение выработки тромбина отличает ингибиторы фактора Ха

от ингибиторов тромбина. Следует отметить, что подавление фактора Ха не приводит к полной блокаде образования тромбина, и часть его свободных молекул продолжает участвовать в регуляции гемостаза (тромбин участвует в регуляции не только свертывающей, но и противосвертывающей системы).

Результаты анализа данных участников исследования ROCKET AF, которые действительно принимали исследуемый препарат (per-protocol), свидетельствовали о снижении риска развития инсульта и эмболий в сосуды большого круга кровообращения на 21% при использовании ривароксабана по сравнению с варфарином. Причем относительный риск развития смертельных кровотечений в группе ривароксабана снижался на 50%.

В течение нескольких лет, прошедших с момента выхода официальных рекомендаций по применению новых пероральных антикоагулянтов у больных с ФП, частота использования ривароксабана в реальной клинической практике постоянно увеличивается. Степень соблюдения предписанного режима приема антикоагулянта существенно выше при приеме ривароксабана по сравнению с варфарином или другим новым пероральным антикоагулянтом – прямым ингибитором тромбина дабигатраном, что во многом обусловлено безопасностью ривароксабана и возможностью его приема 1 раз в сутки.

Важно отметить, что ривароксабан доказал свою эффективность и безопасность у больных с ФП, у которых были сопутствующие заболевания, в частности, у больных с нарушением функции почек, хронической сердечной недостаточностью, а также при наличии в анамнезе инсульта и инфаркта миокарда (ИМ). Следует напомнить, что в шкале HAS-BLED нарушение функции почек

учитывается как фактор риска развития кровотечений.

Результаты сравнения итогов лечения ривароксабаном в дозе 15 мг/сут и варфарином у больных с умеренной почечной недостаточностью, которые были получены в ходе вторичного анализа данных об участниках исследования ROCKET AF, свидетельствовали о том, что в обеих группах снижение основного показателя эффективности (частота инсультов и эмболий в сосуды большого круга кровообращения) было сходным. Сопоставимой оказалась и частота основного показателя безопасности (частоты развития тяжелых и небольших, но клинически значимых кровотечений).

Таким образом, данные подтверждают эффективность и безопасность применения ривароксабана для профилактики развития инсульта и тромбоэмболических осложнений у больных с ФП и нарушенной функцией почек.

Очевидно, что особое место в практике кардиолога занимают больные, которые перенесли инсульт или преходящее нарушение мозгового кровообращения. При лечении таких больных необходимо быть одновременно осторожным и достаточно активным, так как у таких больных обычно имеется высокий риск развития как тромбоэмболий, так и кровотечений. В реальной клинической практике врачи редко назначают варфарин таким больным в связи с неудобством его применения и трудностями, связанными с необходимостью постоянного наблюдения за лабораторными показателями свертываемости крови. Простота применения новых пероральных антикоагулянтов считается одним из решающих аргументов в пользу их назначения больным, перенесшим инсульт.

В ходе выполнения исследований ROCKET AF подтверждена эффективность применения антикоагулянтов для профилак-

тики развития повторного инсульта у больных с инсультом или преходящим нарушением мозгового кровообращения в анамнезе. Основные показатели эффективности и безопасности в данной подгруппе больных соответствовали таковым в общей популяции больных, включенных в исследование. Отмечено, что частота развития смертельных кровотечений и тяжелых внутричерепных кровоизлияний в группе ривароксабана была ниже по сравнению с группой варфарина.

В исследовании ROCKET AF оценивали эффекты применения антикоагулянтной терапии и в подгруппе больных с сердечной недостаточностью (СН) и систолической дисфункцией левого желудочка, которая считается важным фактором риска развития инсульта у больных с ФП (1 балл по шкале CHA₂DS₂-VASc). У 63% больных, включенных в исследование ROCKET AF, были признаки СН. Результаты анализа данных по больным, включенным в эту подгруппу, свидетельствовали о том, что прием ривароксабана имеет сходную эффективность для профилактики развития инсультов и эмболий в сосуды большого круга кровообращения как при наличии СН, так и в ее отсутствие. Сходными были и другие показатели эффективности.

Известно, что при ФП почти в 2 раза увеличивается риск развития ИМ. Эффективность приема ривароксабана у больных, перенесших ИМ, у которых имеется высокий риск развития осложнений, связанных с ишемией, была установлена в ходе выполнения исследования ATLAS-TIMI 51. Результаты этого исследования свидетельствовали о том, что прием ривароксабана по 2,5 мг 2 раза в сутки в дополнение к стандартной терапии, включающих прием антиагрегантов, приводит к статистически значимому снижению основного комбинированного показателя частоты развития тя-

желых осложнений сердечно-сосудистых заболеваний, ИМ и инсульта, а также к существенному снижению на 34% относительного риска смерти от осложнений сердечно-сосудистых заболеваний при отсутствии увеличения риска развития смертельных кровотечений.

Следует учитывать, что в клинической практике все чаще встречаются больные с сочетанием ишемической болезни сердца и ФП, для которых особенно важно, чтобы применение антикоагулянта эффективно снижало не только риск развития инсульта, но и ИМ. Результаты анализа доказательной информации позволяют предположить, что препаратом выбора для длительной антитромботической терапии в таких случаях становится ривароксабан.

В соответствии с новыми рекомендациями Европейской ассоциации сердечного ритма (EHRA) по применению новых пероральных антикоагулянтов в клинической практике ривароксабан назначается больным с неклапанной ФП по 20 мг 1 раз в сутки и 15 мг 1 раз в сутки при сниженной функции почек (клиренс креатинина 30-49 мл/мин). При необходимости длительного приема антикоагулянтов для больных с ФП очень важна возможность приема препарата 1 раз в сутки, что улучшает степень соблюдения предписанного режима терапии и делает профилактику осложнений более эффективной и безопасной. Практические сценарии применения новых антикоагулянтов, опубликованные в сентябре 2013 года (EHRA, 2013 г.), позволяют использовать оптимальную тактику применения антикоагулянтов в особых клинических ситуациях, в частности, в период выполнения оперативного вмешательства или при развитии кровотечений.

Таким образом, новые антикоагулянты обладают сходной или более высокой эффективностью по сравнению с варфарином.

С другой стороны, прием новых пероральных антикоагулянтов безопаснее, и они могут успешно применяться у больных с высоким риском развития кровотечений и/или при трудности достижения терапевтических диапазонов МНО, в том числе в амбулаторной практике. Следует еще раз отметить ограничения применения варфарина вследствие плохо предсказуемой ответной реакции, узкого терапевтического окна, медленного развития и прекращения действия, а также частого взаимодействия не только с лекарственными средствами, но и со многими пищевыми продуктами, необходимостью постоянного наблюдения за лабораторными показателями свертываемости крови и частой коррекции дозы. Несмотря на то что варфарин блокирует активацию факторов свертывания II, VII, IX и X, он приводит к деактивации двух эндогенных антикоагулянтов – протеина С и протеина S, что в течение первой недели после начала приема варфарина может обуславливать увеличение риска развития инсульта.

Таким образом, Ксарелто® (ривароксабан) можно считать эффективной и безопасной альтернативой приему варфарина для профилактики развития инсульта и эмболий в сосуды большого круга кровообращения у больных с ФП неклапанной природы, в том числе и при наличии сопутствующих заболеваний.

Тромбоэмболия легочной артерии (ТЭЛА) представляет собой сложную клиническую проблему. Качество диагностики ТЭЛА недостаточное, а смертность может достигать 30%. У больных, перенесших ТЭЛА, высокая частота инвалидизации. Применение антикоагулянтов считается одним из основных компонентов лечения ТЭЛА.

Развитию ТЭЛА и тромбоза глубоких вен способствуют сходные предрасполагающие факторы. Во многих случаях ТЭЛА становится следствием тромбоза глубоких вен. У 50% больных с проксимальным тромбозом глубоких вен при сканировании легких отмечалось наличие ТЭЛА, которая не проявлялась клинически.

К предрасполагающим факторам риска относят возраст, венозные тромбоэмболии в анамнезе, активные формы рака, неврологические заболевания с парезом конечностей, а также заболевания, при которых требуется постельный режим, врожденная или приобретенная тромбофилия, применение заместительной гормональной терапии или прием контрацептивов. Заболеваемость венозной тромбоэмболией увеличивается с возрастом (идиопатическая и вторичная).

В 70% случаев у больных с ТЭЛА при использовании чувствительных методов диагностики выявляется тромбоз глубоких вен нижних конечностей.

В лечении и обследовании больного с легочной тромбоэмболией было 2 периода: до и после внедрения компьютерной томографии (КТ).

Изменение частоты развития ТЭЛА представлены ниже:

- до КТ (1993-1998 гг.)
 - стабильная частота ТЭЛА 62,1 на 100000 населения
 - снижение смертности с 13,4 до 12,3 на 100000 населения
- после внедрения КТ
 - частота ТЭЛА возросла с 62,1 до 112,3 на 100 000 населения
 - смертность снизилась с 12,3 до 11,9 на 100000 населения
 - частота осложнений терапии (кровотечений из ЖКТ, внутричерепных кровоизлияний и вторичных тромбоцитопений) увеличилась с 3,1 до 5,3 на 100000 населения.

По данным испанских авто-

ров, качество диагностики ТЭЛА в реальной клинической практике недостаточно высокое: отсроченная диагностика ТЭЛА, при которой требовалось вмешательство, имела место у 33,5% больных. К сожалению, нередко ТЭЛА не диагностируется прижизненно. Тактика диагностики и лечения больных с предполагаемой и подтвержденной ТЭЛА зависит от ее вероятности и риска неблагоприятного исхода.

В соответствии с современными рекомендациями Европейского общества кардиологов (ESC), тромболитическая терапия (ТЛТ) показана больным с высоким риском смерти, который определяют при наличии нестабильной гемодинамики и кардиогенного шока.

В последние годы продолжают исследования, посвященные изучению эффективности ТЛТ. В ходе выполнения исследования PEITHO (Pulmonary Embolism International Thrombolysis Study) были получены данные, свидетельствующие о том, что применение ТЛТ у больных со средним риском смерти приводит к профилактике развития нарушений гемодинамики, но существенно увеличивает риск развития тяжелых кровотечений и инсульта. В связи с этим у больных со средним риском развития неблагоприятного исхода, т.е. в отсутствие артериальной гипотонии или кардиогенного шока, ТЛТ рекомендуют только при развитии нестабильной гемодинамики. В группе применения ТЛТ в течение 7 дней наблюдения риск развития тяжелых кровотечений увеличивался в 5,5 раза, а частота развития инсульта – в 12 раз.

Стандартный подход к антикоагулянтной терапии включает применение гепарина (нефракционированный (НФГ) или низкомолекулярный (НМГ)) с последующим длительным приемом варфарина.

Применение ривароксабана характеризуется быстрым (в течение нескольких часов) наступлением эффекта, что позволило

предположить возможность его применения в качестве начальной терапии при лечении больных с ВТЭ (первые 3 недели по 15 мг 2 раза в сутки; затем длительно по 20 мг 1 раз в сутки). Эффективность такой тактики изучалась в ходе выполнения международного рандомизированного открытого исследования III фазы EINSTEIN-DVT, в которое было включено 3400 больных с острым тромбозом глубоких вен (ТГВ) в отсутствие признаков ТЭЛА. В группе ривароксабана препарат по 15 мг 2 раза в сутки применялся в течение первых 3 нед, с последующим приемом по 20 мг 1 раз в сутки. Такой режим сравнивался со стандартным лечением с применением эноксапарина на начальном этапе терапии и антагонистов витамина К на этапе длительной терапии.

В исследовании EINSTEIN-PE оценивали эффективность такого же режима приема ривароксабана у больных с ТЭЛА. Цель исследования состояла в оценке эффективности и безопасности приема ривароксабана по сравнению со стандартной терапией, включающей эноксапарин и АВК, у больных с клиническими проявлениями ТЭЛА как в сочетании с ТГВ, так и в его отсутствие. Критерии исключения: применение НМГ, фондапаринукса или НФГ в терапевтических дозах в течение более 48 ч или в случае приема более одной дозы АВК до рандомизации; тромбэктомия; имплантация фильтра в нижнюю полую вену или применение фибринолитического средства по поводу данного эпизода ТЭЛА; наличие любых противопоказаний к применению эноксапарина, варфарина или аценокумарола, которые указаны в инструкции по применению препарата. Неблагоприятные клинические исходы, включенные в основной показатель эффективности (частота развития рецидива ВТЭ с клиническими проявлениями, включая как смертельную, так и несмертельную ТЭЛА или ТГВ) в группе ривароксабана и группе стандартной терапии развивались у 2,1 и 1,8% больных соответствен-

но (отношение риска 1,12 при 95% ДИ от 0,75 до 1,68; $p=0,003$ для анализа не меньшей эффективности ривароксабана по сравнению со стандартной терапией и $p=0,57$ для анализа большей эффективности ривароксабана по сравнению со стандартной терапией. К 21-му дню наблюдения, т.е. в конце приема ривароксабана 2 раза в сутки, неблагоприятные исходы, включенные в основной показатель, в группе ривароксабана и группе стандартной терапии развились у 0,7 и 0,9% больных соответственно. На основании полученных результатов был сделан вывод о том, что изолированный прием постоянной дозы ривароксабана не менее эффективен по сравнению со стандартной терапией, как в качестве начальной тактики, так и при длительном лечении больных с ТЭЛА, и характеризуется более благоприятным соотношением риск/польза.

Таким образом, имея обширную доказательную базу на сегодняшний день ривароксабан под торговым наименованием Ксарелто® может считаться наиболее изученным прямым ингибитором фактора Ха, который зарегистрирован более чем в 120 странах. Препарат характеризуется быстрым началом действия, предсказуемой ответной реакцией и высокой биодоступностью, не требует наблюдения за лабораторными показателями свертываемости крови и имеет минимальное число взаимодействий с пищевыми продуктами и лекарственными препаратами, удобен для использования в условиях стационара и амбулаторно. Ксарелто® показан для:

- профилактики развития инсульта и эмболий в сосудах большого круга кровообращения у больных с фибрилляцией предсердий неклапанной природы;
- лечения ТГВ и ТЭЛА и профилактики рецидивов ТГВ и ТЭЛА.

*Подготовила
Айгуль Рахметова*

Список литературы

1. Chugh SS, Havmoeller R, Narayanan K et al. Worldwide epidemiology of atrial fibrillation: a Global Burden of Disease 2010 Study. *Circulation*. 2014 Feb 25;129(8):837-47.
2. Lin HJ, Wolf PA, Kelly-Hayes M et al. Stroke severity in atrial fibrillation. The Framingham Study. *Stroke*. 1996 Oct;27(10):1760-4.
3. ESC Congress 2013. Abstracts 1075 and 1077. Presented September 1, 2013.
4. IMS NPA Weekly, data through May 10, 2013.
5. Ruff CT, Giugliano RP, Braunwald E et al. Comparison of the efficacy and safety of new oral anticoagulants with warfarin in patients with atrial fibrillation: a meta-analysis of randomised trials. *Lancet*. 2014 Mar 15;383(9921):955-62.
6. Perzborn E, Roehrig S, Straub A et al. The discovery and development of rivaroxaban, an oral, direct factor Xa inhibitor. *Nat Rev Drug Discov*. 2011;10(1):61-75.
7. Perzborn E, Strassburger J, Wilmen A et al. In vitro and in vivo studies of the novel antithrombotic agent BAY 59-7939-an oral, direct Factor Xa inhibitor. *J Thromb Haemost*. 2005;3(3):514-521.
8. Mann KG, Brummel K, Butenas S. What is all that thrombin for? *J Thromb Haemost*. 2003;1(7):1504-1514.

Перед назначением ознакомьтесь с инструкцией по медицинскому применению.

Торговое название: Ксарелто®

Международное непатентованное название: Ривароксабан
Лекарственная форма: Таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 15 мг, 20 мг

Показания к применению: профилактика инсульта и системной тромбоэмболии у пациентов с фибрилляцией предсердий неклапанного происхождения; лечение тромбоза глубоких вен (ТГВ) и профилактика повторного ТГВ и тромбоэмболии легочной артерии (ТЭЛА).

Способ применения и дозы. Для приема внутрь. Ксарелто® 15 мг и 20 мг следует принимать во время еды. **Профилактика инсульта и системной тромбоэмболии у пациентов с фибрилляцией предсердий неклапанного происхождения.** Рекомендуемая доза составляет 20 мг (1 таблетка) один раз в сутки, ежедневно. Для пациентов с умеренной почечной недостаточностью (клиренс креатинина < 50-30 мл/мин) рекомендуемая доза препарата составляет 15 мг один раз в сутки, ежедневно. Лечение следует продолжать до тех пор, пока сохраняются факторы риска инсульта и системной тромбоэмболии.

Лечение тромбоза глубоких вен (ТГВ) и профилактика повторного ТГВ и тромбоэмболии легочной артерии. Рекомендуемая первоначальная доза препарата составляет 15 мг два раза в день в течение первых 3 недель с последующим приемом Ксарелто® 20 мг один раз в день для длительной терапии и профилактики повторного ТГВ или тромбоэмболии легочной артерии. Лечение следует продолжать до тех пор, пока сохраняются факторы риска венозной тромбоэмболии.

Побочные действия: анемия, тахикардия, кровоизлияние в глаз, боли в области желудочно-кишечного тракта, диспепсия, тошнота, запор, диарея, рвота, желудочно-кишечное кровотечение, пекторадия, периферические отеки, ухудшение общего самочувствия, кровоизлияния после проведенных процедур, кровоизлияние, повышение уровня трансаминаз, боли в конечностях, головокружение, головная боль, обморок, кровотечение из урогенитального тракта, носовое кровотечение, зуд, сыпь, эритема, гипотензия, гематома.

Противопоказания: повышенная чувствительность к ривароксабану или вспомогательным веществам препарата; острое кровотечение с клиническими проявлениями (например, внутричерепное кровотечение, желудочно-кишечное кровотечение); заболевания печени, сопровождающиеся коагулопатией, связанной с риском развития клинически значимого кровотечения; беременность и период грудного вскармливания; детский и подростковый период до 18 лет (безопасность и эффективность в данной возрастной группе не установлены).

Лекарственные взаимодействия. Ксарелто® не рекомендуется к применению у пациентов, получающих системное лечение противотромботическими препаратами азоловой группы или ингибиторами протеазы ВИЧ. После комбинированного назначения энкоксапарина (однократной дозы 40 мг) и Ксарелто® (однократной дозы 10 мг) наблюдался аддитивный эффект в отношении активности антифактора Ха, не сопровождавшийся дополнительными эффектами в отношении проб на свертывание крови (протромбиновое время, АЧТВ). Энкоксапарин не изменял фармакокинетику ривароксабана.

Особые указания. Беременность и период лактации. Безопасность и эффективность Ксарелто® у женщин в период беременности не установлена. Применение Ксарелто® противопоказано женщинам в период беременности. Безопасность и эффективность Ксарелто® у женщин в период кормления не установлена. С учетом этого, Ксарелто® можно применять только после прекращения кормления грудью. **Применение в педиатрии.** Безопасность и эффективность Ксарелто® у детей и подростков младше 18 лет не установлена. **Особенности влияния лекарственного средства на способность управлять автотранспортом и потенциально опасными механизмами.** Сообщалось о случаях головокружения или обморочного состояния, что может оказывать влияние на способность управлять автотранспортом или потенциально опасными механизмами. Пациентам, у которых наблюдались подобные реакции, следует воздержаться от управления автотранспортом или использования механизмов.

Форма выпуска и упаковка. По 14 или 10 таблеток в контурную ячейковую упаковку из АЛ/П/П или АЛ/П/ВХ/П/ВХХ вместе с инструкцией по медицинскому применению на государственном и русском языках помещают в картонную пачку.

Условия отпуска из аптек. По рецепту

Производитель:

Байер Фарма АГ, Германия. D-51368 Лейпциг, Германия.

ИД: RU. S. 14019007 от 07.06.2012

ИД: RU. S. 14019006 от 03.06.2012

Регистрация № 3860 от 27.12.2012г. до 07.06.2017г.

L.SCA-SM 2013-01-23-0171

Ксарелто®
ривароксабан



20 мг

1 таблетка 20 мг 1 р/сут
для пациентов с
фибрилляцией
предсердий

15 мг

1 таблетка 15 мг 1 р/сут для
пациентов с умеренной
почечной
недостаточностью (клиренс
креатинина < 50-30 мл/мин)

Профилактика инсульта и
системной тромбоэмболии у
пациентов с фибрилляцией
предсердий неклапанного
происхождения



Ранекса®: новые возможности в лечении стабильной стенокардии



Джунусбекова Г.А., Ибаева Ж.О.
НИИ кардиологии и внутренних болезней, г. Алматы

Сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ) являются основной причиной смерти во всем мире [1]. По оценкам ВОЗ, в 2008 году от ССЗ умерло 17,3 миллиона человек, что составило 30% всех случаев смерти в мире. Из этого числа 7,3 миллиона человек умерло от ишемической болезни сердца (ИБС) и 6,2 миллиона человек в результате инсульта [2]. Более 80% случаев смерти от ССЗ приходится на страны с низким и средним уровнем развития, к которым относится и Казахстан [1].

В нашей стране сердечно-сосудистые заболевания занимают первое место (около 50%) в общей структуре смертности населения, поэтому мероприятия по снижению сердечно-сосудистой смертности являются приоритетным направлением для Министерства здравоохранения и Правительства Республики Казахстан.

В последние годы в Казахстане отмечается значительное снижение показателей смертности от болезни системы кровообращения (БСК) с 535,5 на 100 тыс. населения в 2005 году до 218,0 на 100 тыс. населения в 2013 году (на 40,7%) (данные РЦРЗ).

При этом отмечен рост заболеваемости БСК с 1749,1 до 2523,0 на 100 тыс. (на 44,2%), который обусловлен во многом увеличением их выявляемости в ходе проведения Национального скрининга на БСК и сахарный диабет (СД), а также повышением распространенности сердечно-сосудистых факторов риска (повышенное артериальное давление, курение, ожирение, низкая физическая активность, сахарный диабет, дислипидемия).

В Казахстане в структуре сердечно-сосудистой смертности преобладает смертность от ИБС (34,2%), а в структуре заболеваемости – ИБС (13,4%) занимает второе место после артериальной гипертонии (АГ).

В свою очередь структура заболеваемости ИБС на 87,2% определяется стабильной коронарной болезнью сердца (КБС), соответственно на острые формы (нестабильная стенокардия и инфаркт миокарда) приходится лишь 12,8%. При этом особое внимание уделяется мероприятиям по снижению смертности от острого коронарного синдрома (ОКС). В Казахстане внедрены республиканские алгоритмы ведения больных с ОКС с подъемом и без подъема сегмента ST, разработаны протоколы диагностики и лечения больных с осложненным и неосложненным течением острого инфаркта миокарда, основанные на соответствующих рекомендациях Европейского общества кардиологов (ЕОК) 2011 и 2012 г.

В сентябре 2013 г. на Европейском Конгрессе кардиологов были представлены новые рекоменда-

ции по диагностике и лечению стабильной КБС [3].

Традиционным пониманием стабильной КБС является заболевание, вызывающее болевые симптомы в грудной клетке, связанные с физической нагрузкой или стрессом вследствие сужения $\geq 50\%$ ствола левой коронарной артерии и $\geq 70\%$ одной или нескольких основных коронарных артерий [3].

В сравнении с предыдущей версией рекомендаций ЕОК 2006 г. [4], новые рекомендации учитывают в диагностических и прогностических алгоритмах не только вышеуказанные атеросклеротические сужения, но также микроваскулярную дисфункцию и коронарный вазоспазм; определяют важность предтестовой вероятности КБС; принимают во внимание последние достижения в области технологий и важность физиологической оценки КБС в лаборатории ЧКВ; отмечают наличие доказательств о меньших прогностических преимуществах реваскуляризации, чем традиционно ожидалось.

Среди целого ряда изменений в данных рекомендациях ЕОК при-

влекает внимание и новый состав оптимальной медикаментозной терапии для больных со стабильной КБС [3].

Согласно рекомендациям, медикаментозная терапия должна базироваться на комбинации как минимум одного препарата для лечения стенокардии плюс препарат для улучшения прогноза, а также использование сублингвального нитроглицерина для купирования дискомфорта в груди. Это добавление β-блокаторов (β-Б) или антагонистов кальция (АК) к короткодействующим нитратам, как препаратов *первой линии* для контроля ЧСС и симптомов (рисунок 1). Если симптомы не контролируются при добавлении β-Б, следует переключиться на другие препара-



Рисунок 1. Лечение пациентов со стабильной КБС [3]

Таблица 1. Медикаментозная терапия пациентов со стабильной КБС [3]

Показания	Класс рекомендаций	Уровень доказанности
Оптимальная медикаментозная терапия включает по крайней мере один препарат, облегчающий стенокардию/ишемию и препараты для профилактики осложнений	I	C
Рекомендовано информировать пациентов о заболевании, факторах риска и терапевтической стратегии	I	C
Необходима оценка реакции пациента вскоре после начала терапии	I	C
Облегчение стенокардии/ишемии^d		
Рекомендованы короткодействующие нитраты	I	B
Препаратами первой линии являются β-блокаторы и/или антагонисты кальция для контроля ритма сердца и симптомов	I	A
В качестве препаратов второй линии рекомендованы пролонгированные нитраты или никорандил, или ивабрадин, или ранолазин в зависимости от частоты ритма сердца, уровня АД и переносимости	IIa	B
В качестве препарата второй линии может быть использован триметазидин	IIb	B
В зависимости от сопутствующих заболеваний/переносимости выборочно у некоторых пациентов препараты второй линии могут быть использованы в качестве терапии первой линии	I	C
Пациентам с бессимптомным течением заболевания и большой площадью ишемии (более 10%) β-блокаторы должны быть назначены	IIa	C
Пациентам с вазоспастической стенокардией должны быть назначены антагонисты кальция и нитраты, необходимо избегать назначения β-блокаторов	IIa	B
Профилактика событий		
Низкие дозы аспирина рекомендованы всем пациентам со стабильной ИБС	I	A
Клопидогрель рекомендован в качестве альтернативы при непереносимости аспирина	I	B
Статины рекомендованы всем пациентам со стабильной ИБС	I	A
Ингибиторы АПФ (или сартаны) рекомендованы при сопутствующих состояниях (например, сердечная недостаточность, гипертония или диабет)	I	A

Примечание: d – нет доказательств влияния на прогноз

ты (АК), либо комбинировать β -Б с короткодействующими АК [3].

Другие антиангинальные препараты могут быть использованы как препараты *второй линии* при неэффективности препаратов первой линии (ивабрадин, пролонгированные нитраты, никорандил, ранолазин, триметазидин). При наличии непереносимости или противопоказаний к β -Б и АК препараты второй линии используются как первой линии.

Профилактика кардиоваскулярных событий оптимально достигается антиагрегантами и статинами. У отдельных пациентов следует обсудить использование ИАПФ или антагонистов рецепторов ангиотензина II при наличии показаний (таблица 1) [3].

Из вышеперечисленных лекарственных средств вызывает особый интерес новый инновационный препарат **Ранолазин** (**Ранекса®**, компания «Берлин-Хеми/Менарини»), появившийся на фармацевтическом рынке Казахстана в 2014 г.

Препарат Ранекса® впервые был зарегистрирован на территории США в 2006 г., где был одобрен Управлением по надзору за качеством пищевых продуктов и лекарственных средств США (Food and Drugs Administration of the United States, FDA) в качестве препарата для лечения стабильной стенокардии на основании его способности улучшать толерантность к физической нагрузке, увеличивать время до развития приступов стенокардии и снижать частоту приступов стенокардии (в монотерапии или в комбинации с другими антиангинальными препаратами) [5]. На европейском рынке препарат присутствует с 2008 г., в России – с 2013 г. [6].

Ранекса® является первым представителем нового класса антиишемических препаратов – селективных ингибиторов позднего тока через натриевые каналы.

Препарат ингибирует поздний натриевый ток в ишемизирован-

ных кардиомиоцитах, препятствуя тем самым внутриклеточной перегрузке ионами натрия и, соответственно, ионами кальция (работа натриево-кальциевого обменника), что, в свою очередь, способствует улучшению диастолического расслабления миокарда. За счет последнего улучшается коронарный кровоток, поскольку заполнение коронарных артерий происходит в диастолу [7].

Также предполагается, что ранолазин частично ингибирует окисление жирных кислот [8], приводящее к переходу в метаболизм на глюкозу в условиях ишемии, что может способствовать уменьшению симптомов последней. Клиническим свидетельством ингибирования позднего натриевого тока под действием ранолазина служит значительное укорочение интервала QT_c, который является скорректированным значением QT с учетом ЧСС, а также положительное влияние на диастолическое расслабление, выявленное в открытом исследовании с участием пациентов с врожденным синдромом удлиненного интервала QT (пациенты с синдромом LQT-3, имеющие мутации гена SCN5A Δ KPQ). Эти эффекты препарата не зависят от изменений частоты сердечных сокращений (ЧСС), артериального давления (АД) или от степени расширения сосудов, более того, были показаны антиаритмические свойства препарата [9]. Воздействие на гемодинамику: у пациентов, в рамках контролируемых исследований, получавших лечение ранолазином отдельно или в сочетании с другими лекарственными средствами, предназначенными для терапии стенокардии, отмечено минимальное снижение средней ЧСС <2 ударов в мин. и среднего систолического АД <3 мм рт.ст. [11]. При изначально низких значениях АД и ЧСС возможна монотерапия ранолазином.

Эффекты, проявляющиеся при электрокардиографии (ЭКГ): у пациентов, получавших лечение

препаратом Ранекса®, отмечалось удлинение интервала QT_c, зависящее от дозы и концентрации в плазме крови (около 6 мс. при приеме 1000 мг два раза в сутки), снижение амплитуды зубца Т и, в некоторых случаях, двугорбые зубцы Т. Считается, что эти влияния ранолазина на характеристики ЭКГ, являются результатом торможения быстрого калиевого тока, который удлиняет желудочковый потенциал действия, а также ингибирования позднего натриевого тока, который укорачивает желудочковый потенциал действия.

Популяционный анализ объединенных данных по 1308 пациентам и здоровым добровольцам показал среднее удлинение QT_c относительно исходного уровня на 2,4 мс на 1000 нг/мл ранолазина в плазме крови. Скорость удлинения была выше у пациентов с клинически значимой печеночной недостаточностью [9, 11].

После приема ранолазина его максимальная концентрация в плазме крови, как правило, достигается через 2–6 ч. При приеме ранолазина 2 раза в сутки равновесная концентрация обычно достигается в течение 3 дней. Средняя абсолютная биодоступность ранолазина после приема препарата составляет 35–50% с высокой степенью индивидуальной вариабельности. В неизменном виде с мочой и калом выделяется менее 5% от принятой дозы ранолазина. Клиренс ранолазина зависит от дозы, снижаясь при ее повышении. Период полувыведения ранолазина в равновесном состоянии после приема внутрь составляет около 7 ч. [9].

Влияние различных факторов на фармакокинетику ранолазина было изучено в популяционном фармакокинетическом исследовании с участием 928 пациентов, страдающих стенокардией, и здоровых испытуемых. Пол не оказывает клинически значимого влияния на фармакокинетические параметры. Возраст сам по себе не оказывает клинически

значимого влияния на фармакокинетические параметры. Однако у пациентов пожилого возраста может наблюдаться усиление действия ранолазина из-за ивolutивного снижения почечной функции. У людей, масса тела которых составляет 40 кг, влияние ранолазина приблизительно в 1,4 раз выше, чем у людей с массой тела 70 кг. Хроническая застойная сердечная недостаточность (ЗСН): ЗСН классов III и IV NYHA приводит к повышению концентрации ранолазина в плазме крови приблизительно в 1,3 раз [11]. Почечная недостаточность: в исследовании, посвященном изучению влияния почечной функции на фармакокинетику ранолазина, показатель AUC (фармакокинетический параметр, характеризующий суммарную концентрацию лекарственного препарата в плазме крови в течение всего времени наблюдения) ранолазина был в среднем в 1,7–2 раза выше у испытуемых с почечной недостаточностью легкой, средней и тяжелой степени, по сравнению с испытуемыми с нормальной почечной функцией. В популяционном фармакокинетическом анализе было выявлено повышение влияния ранолазина в 1,2 раза у людей с почечными нарушениями средней степени тяжести (клиренс креатинина 40 мл/мин.). У людей с тяжелой почечной недостаточностью (клиренс креатинина 10–30 мл/мин.) наблюдается повышение действия ранолазина в 1,3–1,8 раза. Оценка влияния диализа на фармакокинетику ранолазина не проводилась. Печеночная недостаточность: было проведено изучение фармакокинетики ранолазина у пациентов с печеночной недостаточностью легкой или средней степени тяжести. Опыт применения у пациентов с тяжелой печеночной недостаточностью отсутствует. Показатель AUC ранолазина не изменялся у пациентов с печеночной недостаточностью легкой степени, однако повышался в 1,8 раза в случае печеночной недостаточ-

ности средней степени тяжести. У таких пациентов наблюдалось более выраженное удлинение интервала QT. Фармакокинетические параметры ранолазина не исследовались в педиатрической популяции (<18 лет).

Рандомизированные клинические исследования ранолазина

Влияние ранолазина на выраженность стенокардии и толерантность к нагрузке было изучено в нескольких клинических исследованиях у больных со стабильной стенокардией.

Одной из наиболее значительных работ по изучению клинической эффективности ранолазина является многоцентровое двойное слепое исследование **CARISA** [12], в котором приняли участие 823 больных со стабильной стенокардией тяжелого течения и неудовлетворительными показателями тредмил-теста. Все пациенты на момент включения в исследование получали атенолол (50 мг/сут.), амлодипин (5 мг/сут.) или дилтиазем (180 мг/сут.) в качестве основного антиишемического средства. Использовались по потребности короткодействующие нитраты.

Все пациенты были рандомизированы в группы дополнительного приема ранолазина в дозе 750 мг 2 раза в сутки, ранолазина 1000 мг 2 раза в сутки или плацебо в течение 12 недель.

Исследование показало, что на фоне приема ранолазина (в обоих режимах дозирования) в течение 12 недель у больных стенокардией достоверно улучшается переносимость физической нагрузки, что подтверждается результатами тестирования на тредмиле, снижением количества приступов загрудинных болей при обычной нагрузке и снижением потребления нитратов [10]. В сравнении с группой плацебо, частота приступов стенокардии на фоне лечения ранолазином (1000 мг дважды в сутки) снизилась на 36,4%, потребление нитроглицерина

(НГ) – почти на 42%. Была показана не только антиишемическая эффективность ранолазина, но и зависимость эффекта препарата от дозы, поскольку в группе приема препарата 1000 мг дважды в сутки снижение частоты приступов стенокардии и потребления НГ оказалось более выраженным, хотя и не достигло статистических различий с группой приема ранолазина в дозе 750 мг дважды в сутки. Также было показано, что к ранолазину не развивается толерантность и не наблюдается синдром отмены после прекращения приема препарата. Ранолазин не оказывал клинически значимого влияния на АД и ЧСС [12].

В том же году исследователи проекта **CARISA** провели исследование **MARISA** (Monotherapy Assessment of Ranolazine In Stable Angina) – плацебо-контролируемое двойное слепое исследование по изучению влияния разных доз ранолазина (500; 1000 и 1500 мг дважды в день) на общую продолжительность нагрузки у 191 больного с приступами стенокардии, ограничивающими их физическую активность. В результате установлено, что все дозы ранолазина хорошо переносятся и были эффективными в снижении частоты приступов стенокардии и увеличении продолжительности нагрузки (на 94, 103 и 116 с., $p < 0,005$ по сравнению с плацебо), когда использовались в монотерапии [13].

Позднее в 2006 г. эффективность ранолазина была показана при применении у пациентов со стенокардией тяжелого течения, которые продолжали испытывать ангинозные приступы, несмотря на получаемые антиишемические средства в максимально возможных дозах.

Так, в исследование **ERICA** [14] было включено 565 пациентов со стабильной стенокардией, которые продолжали испытывать ангинозные приступы (не менее трех в неделю), несмотря на прием амлодипина в максимальной рекомендованной дозе 10 мг/сут.

Больные были рандомизированы в группы приема амлодипина с ранолазином ($n=281$) и амлодипина с плацебо ($n=284$). Ранолазин в первую неделю назначался в дозе 500 мг 2 раза в сутки, затем – 1000 мг 2 раза в сутки. Около 45% больных в каждой группе получали пролонгированные нитраты; сопутствующая терапия также включала аспирин, ИАПФ, статины, диуретики, противодиабетические средства (в т.ч. инсулин). Общая продолжительность лечения составила 6 недель.

Наиболее важными результатами данного исследования явились:

- достоверное снижение частоты ангинозных приступов ($p=0,028$) и потребления нитроглицерина ($p=0,014$);
- эффективность ранолазина не зависела от возраста больных и сопутствующего применения пролонгированных нитратов;
- чем чаще пациент изначально испытывал приступы стенокардии, тем более выраженным был эффект ранолазина;
- у препарата отсутствовали гемодинамические эффекты;
- ранолазин продемонстрировал хорошую переносимость [14].

В другом перекрестном плацебо-контролируемом исследовании **RAN080** [16] сравнили влияние ранолазина быстрого высвобождения (400 мг трижды в сутки), атиенолола (100 мг один раз в сутки) после недельной терапии на симптоматику стабильной стенокардии, лимитированной физической нагрузкой, у 158 больных. Было показано значимое преимущество ранолазина в переносимости физической нагрузки и увеличении времени до развития приступа стенокардии. Как и в группе плацебо и в противовес атиенололу, на фоне ранолазина не наблюдалось изменений гемодинамических параметров [7].

Исследования с ранолазином проводились и у больных с острым коронарным синдромом (ОКС). Так ученые исследовательской

группы TIMI, проводившие рандомизированное двойное слепое плацебо-контролируемое испытание «Метаболическая Эффективность Ранолазина для Уменьшения Ишемии при Остром Коронарном Синдроме без подъема сегмента ST» (Metabolic Efficiency With Ranolazine for Less Ischemia in Non-ST-Elevation Acute Coronary Syndrome; **MERLIN**) предприняли попытку оценить антиаритмическую эффективность ранолазина [17].

В данном испытании 6590 пациентов с ОКС без подъема сегмента ST (ОКСБП ST) промежуточного и высокого риска рандомизировались на применение ранолазина (сначала внутривенно, затем внутрь) или плацебо в дополнение к стандартной терапии. Холтеровское мониторирование было выполнено в течение первых 7 суток после рандомизации. Оценка клинически значимых, заранее утвержденных нарушений ритма сердца и эпизодов ишемии проводилась в центральной лаборатории «ослепленными» относительно терапии специалистами. Клиническое наблюдение в среднем продолжалось не менее 12 месяцев.

Терапия ранолазином привела к достоверному снижению частоты аритмий. В частности, у меньшего числа больных регистрировались эпизоды желудочковой тахикардии более 8 комплексов (5,3% против 8,3% в контроле; $p<0,001$), суправентрикулярной тахикардии (44,7% против 55,0% в контроле; $p<0,001$) и тенденции к снижению пароксизмов фибрилляции предсердий (1,7% против 2,4%; $p=0,08$). Исследователями не отмечено межгрупповых различий в частоте развития полиморфной желудочковой тахикардии, а также в частоте внезапной смерти.

У больных ОКСБП ST ранолазин продемонстрировал антиаритмическое действие в течение первой недели после госпитализации [17].

Таким образом, ранолазин оказывает не только проаритмическое действие (которое может иметь

место в связи со свойством препарата удлинять корригированный интервал QT), но и способность предупреждать развитие некоторых нарушений ритма при остром коронарном синдроме, однако данное свойство требует дальнейшего изучения.

В этом же исследовании также было показано, что у пациентов со стенокардией и сахарным диабетом (СД) терапия ранолазином в течение 4 месяцев ведет к достоверному снижению частоты возникновения новых случаев повышения уровня гликированного гемоглобина на 32% и уменьшению частоты возникновения приступов стенокардии [18].

В 2013 г. опубликованы результаты рандомизированного исследования **TERISA** с участием 949 больных стенокардией и СД 2 типа, получавших 1–2 антиангинальных препарата [19], которое подтвердило эффективность ранолазина при добавлении к получаемому лечению больных стенокардией в сочетании с СД. В частности, было показано значимое клиническое улучшение течения стенокардии, уменьшение числа ангинозных приступов и потребности в нитратах, улучшение переносимости физической нагрузки и снижение плазменных концентраций гликированного гемоглобина. Согласно полученным результатам, ранолазин может быть добавлен к другим хорошо изученным антиангинальным препаратам, в особенности в отношении пациентов с высокими показателями HbA1c, которые зачастую более зависимы от терапии.

Ранолазин в международных рекомендациях

В обновленных 2012 г. совместных рекомендациях по диагностике и лечению ИБС Американской ассоциации сердца (АНА), Американской коллегии кардиологов и других профессиональных обществ [20] отмечено, что:

Ранолазин замедленного высвобождения может быть использован вместо бета-адрено-

блокаторов (ББ) для облегчения симптомов стабильной стенокардии, если прием ББ приводит к развитию тяжелых побочных реакций, противопоказан или недостаточно эффективен (класс доказательности IА, уровень доказательности В).

Ранолазин может быть использован в комбинации с ББ, в случае если стартовая терапия ББ оказалась недостаточно эффективной (класс доказательности IА, уровень доказательности А).

В целом данные рекомендации сохраняют базовые принципы медикаментозной терапии стабильной стенокардии напряжения с использованием ББ, АК и пролонгированных нитратов (класс доказательности I, уровень доказательности В). Триметазидин и ивабрадин упоминаются как средства, не зарегистрированные в США, доказательная база которых требует уточнения.

Как указывалось выше, ранолазин также включен в новые рекомендации ЕОК 2013 г. по лечению стабильной коронарной болезни сердца в качестве антиангинального препарата второй линии (наряду с ивабрадином, пролонгированными нитратами, никорандилом и триметазидином) в случае неэффективности препаратов первой линии. При наличии непереносимости или противопоказаний к β -блокаторам и АК, ранолазин, как и другие препараты второй линии, может быть использован в качестве препаратов первой линии [3].

Способ применения и дозы ранолазина:

Препарат Ранекса® выпускается в форме таблеток пролонгированного действия 500 и 1000 мг. Принимается Ранекса® независимо от времени приема пищи. Рекомендованная начальная доза препарата Ранекса® составляет по 500 мг два раза в сутки. Через 2–4 недели, при необходимости, дозу можно повысить до 1000 мг два раза в сутки. Максимальная рекомендованная доза составляет по 1000 мг два раза в сутки.

Комбинированное лечение с ингибиторами СYP3A4. У пациентов, получающих лечение ингибиторами СYP3A4 средней силы действия (например, дилтиазем, флюконазол, эритромицин) рекомендуется тщательный и осторожный подбор дозы препарата Ранекса® и при этом максимальная доза препарата должна составлять 500 мг два раза в сутки. Одновременное назначение Ранекса® с сильнодействующими ингибиторами СYP3A4 противопоказано.

При комбинированном применении с ингибиторами Р-гр (например, верапамил, циклоспорин) может наблюдаться повышение эффекта препарата Ранекса®. Доза препарата подбирается на основании клинического ответа.

Почечная недостаточность. Для пациентов с почечной недостаточностью легкой или средней степени тяжести (клиренс креатинина в пределах 30–80 мл/мин.) рекомендуется тщательный и осторожный подбор дозы. Препарат противопоказан пациентам с тяжелой почечной недостаточностью (клиренс креатинина <30 мл/мин.).

Печеночная недостаточность. Для пациентов с печеночной недостаточностью легкой степени рекомендуется тщательный и осторожный подбор дозы. Препарат противопоказан пациентам с печеночной недостаточностью средней или тяжелой степени.

Пациенты пожилого возраста. Подбор дозы для пожилых пациентов должен проводиться с осторожностью. У пациентов пожилого возраста может наблюдаться усиление действия ранолазина из-за возрастного снижения функции почек. У пациентов пожилого возраста отмечается повышенная частота возникновения побочных действий.

Низкий вес. Повышенная частота возникновения побочных действий характерна для пациентов с низким весом (≤ 60 кг). Подбор дозы для пациентов, относящихся к этой группе, должен проводиться с осторожностью.

Застойная сердечная недостаточность (ЗСН). Подбор дозы для

пациентов с ЗСН средней или тяжелой степени (классы NYHA III–IV) должен проводиться с осторожностью.

Дети. Не рекомендуется применение препарата Ранекса® у детей и подростков до 18 лет из-за недостатка данных о безопасности и эффективности.

Побочные действия ранолазина

Побочные действия, наблюдаемые у пациентов, получающих препарат Ранекса®, обычно характеризуются легкой или средней степенью выраженности и часто развиваются в течение первых 2 недель лечения. Данные о побочных действиях были получены в ходе клинических исследований III фазы с участием 1030 пациентов с хронической стенокардией, получавших лечение препаратом Ранекса®.

Часто (от $\geq 1/100$ до $< 1/10$): головокружение, головная боль, запоры, тошнота, рвота, астения. **Иногда** (от $\geq 1/1000$ до $< 1/100$): анорексия, снижение аппетита, дегидратация, тревога, бессонница, спутанность сознания и галлюцинации, заторможенность, обморок, гипестезия, сонливость, тремор, постуральное головокружение, размытость зрения, зрительные расстройства и др.

Профиль побочных действий в целом сходен с профилем, полученным в исследовании MERLIN-TIMI 36.

Противопоказания для назначения ранолазина:

- повышенная чувствительность к действующему веществу или любому из вспомогательных веществ
- тяжелая почечная недостаточность (клиренс креатинина <30 мл/мин.)
- печеночная недостаточность средней или тяжелой степени
- одновременное назначение сильнодействующих ингибиторов СYP3A4 (например, итраконазол, кетоконазол, позаконазол, ингибиторы ВИЧ-протеазы, кларитромицин, телитромицин, нефазодон).

Недавний ретроспективный анализ «случай-контроль» более

чем 4000 больных стенокардией, добавивших или перешедших на ранолазин, нитраты, ББ или АК, в течение 6-месячного периода, оценивал эффект смены терапии на частоту госпитализаций, процедуры реваскуляризации и расходы на здравоохранение. Результаты данного исследования четко показывают, что потребители ранолазина имели более низкие нормы реваскуляризации по сравнению с пациентами, лечившимися нитратами или ББ/АК. Важно, что пациенты, получающие ранолазин, имели значительно более низкие общие расходы на здра-

воохранение, чем группа нитрата и группа ББ/АК.

Заключение

Таким образом, появление на фармацевтическом рынке Казахстана ранолазина пролонгированного действия (**Ранекса® компании «Берлин-Хеми/Менарини»**) открывает новые перспективы в лечении больных со стабильной коронарной болезнью сердца, так как он является современным антиишемическим препаратом, обладающим доказанной антиишемической эффективностью,

хорошей переносимостью и индивидуальными преимуществами – отсутствием воздействия на системную гемодинамику (АД, ЧСС) и доказанной антиангинальной эффективностью у пациентов с сахарным диабетом.

Убедительная доказательная база препарата определила включение данного инновационного средства в последние Американские и Европейские рекомендации по лечению больных стабильной коронарной болезнью сердца на позиции с высоким уровнем доказательности.

Список литературы

1. Мировой отчет по неинфекционным заболеваниям, 2010 г. Женева, ВОЗ.
2. Global atlas on cardiovascular disease prevention and control. Geneva: World Health Organization; 2011.
3. 2013 ESC guidelines on the management of stable coronary artery disease. <http://eurheartj.oxfordjournals.org/content/early/2013/08/28/eurheartj.eht296>.
4. ESC Guidelines on the management of stable angina pectoris. European Heart Journal. 2006; 27 (11): I341–I8.
5. US Food and Drug Administration. Available from: http://www.fda.gov/ohrms/dockets/ac/03/briefing/4012B2_01_Action%20Letter.pdf. Accessed April 4, 2007.
6. Ранекса – новая веха в лечении стабильной стенокардии // Лечащий врач, 2013. №8.
7. Стуров Н.В. Ранолазин: новые перспективы в лечении стабильной стенокардии // Трудный пациент, 2014. №5.
8. Chaitman B.R., Pepine C.J., Parker J.O. et al. Effects of ranolazine with atenolol, amlodipine, or diltiazem on exercise tolerance and angina frequency in patients with severe chronic angina: A randomized controlled trial // JAMA. 2004. 291 (3). 309–316.
9. Карпов Ю.А. Антиангинальная терапия: фокус на ранолазин // Трудный пациент, 2014. №3.
10. Стуров Н.В., Кузнецов В.И., Кобыляну Г.Н. Лекарственное лечение сердечно-сосудистых заболеваний в амбулаторной практике: Учебное пособие. М.: «Академиздат», 2014; 72.
11. Инструкция по медицинскому применению лекарственного средства Ранекса®.
12. Chaitman B.R., Pepine C.J., Parker J.O. et al. Effects of ranolazine with atenolol, amlodipine, or diltiazem on exercise tolerance and angina frequency in patients with severe chronic angina: A randomized controlled trial // JAMA. 2004. 291 (3). 309–316.
13. Chaitman B.R., Skettino S.L., Parker J.O. et al. Anti-ischemic effects and long-term survival during ranolazine monotherapy in patients with chronic severe angina // J Am Coll Cardiol., 2004. 43 (8). 1375–1382.
14. Stone P.H., Gratsiansky N.A., Blokhin A. et al. Antianginal efficacy of ranolazine when added to treatment with amlodipine: The ERICA (Efficacy of Ranolazine in Chronic Angina) trial // J Am Coll Cardio., 2006. 48 (3). 566–575.
15. Melloni C., Newby L.K. Metabolic efficiency with ranolazine for less ischemia in non-ST elevation acute coronary syndromes (MERLIN TIMI-36) study // Expert Rev. Cardiovasc. Ther. 2008. 6 (1). 9–16.
16. Rousseau M.F., Pouleur H., Cocco G. et al. Comparative efficacy of ranolazine versus atenolol for chronic angina pectoris // Am J Cardiol., 2005. 95 (3). 311–316.
17. Scirica B.M., Morrow D.A., Hod H. et al. Effect of Ranolazine, an Antianginal Agent With Novel Electrophysiological Properties, on the Incidence of Arrhythmias in Patients With Non-ST-Segment-Elevation Acute Coronary Syndrome. Results from the Metabolic Efficiency With Ranolazine for Less Ischemia in Non-ST-Elevation Acute Coronary Syndrome – Thrombolysis in Myocardial Infarction 36 (MERLIN-TIMI 36) Randomized Controlled Trial // Circulation. 2007. 116. 1647–1652.
18. Morrow D.A., Scirica B.M., Chaitman B.R. et al. Evaluation of the glycometabolic effects of ranolazine in patients with and without diabetes mellitus in the MERLIN-TIMI 36 randomized controlled trial // Circulation. 2009. 119 (15). 2032–2039.
19. Kosiborod M., Arnold S.V., Spertus J.A. et al. Evaluation of ranolazine in patients with type 2 diabetes mellitus and chronic stable angina: results from the TERISA randomized clinical trial (Type 2 Diabetes Evaluation of Ranolazine in Subjects With Chronic Stable Angina) // J Am Coll Cardiol., 2013. 61 (20). 2038–2045.
20. Fihn S.D., Gardin J.M., Abrams J. et al. 2012 ACCF/ AHA/ ACP/ AATS/ PCNA/ SCAI/ STS Guideline for the diagnosis and management of patients with stable ischemic heart disease: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines, and the American College of Physicians, American Association for Thoracic Surgery, Preventive Cardiovascular Nurses Association, Society for Cardiovascular Angiography and Interventions, and Society of Thoracic Surgeons // J Am Coll Cardiol., 2012. 60 (24). e44–e164.

Обзор рекомендаций по диагностике и ведению больных с ишемической болезнью сердца со стабильным течением ACCF/AHA/ACP/AATS/PCNA/SCAI/STS, 2012 и ESC, 2013. Место нитратов длительного действия в лечении больных со стабильной стенокардией



Багрий А.Э.

Донецкий национальный медицинский университет им. М. Горького, г. Донецк

Лечение пациентов с хронической ишемической болезнью сердца (ИБС) представляет сложную задачу. Одним из важнейших элементов лечебной стратегии является уменьшение выраженности синдрома стенокардии или его устранение, что позволяет существенно улучшить качество жизни больных. Одной из классических групп антиангинальных препаратов являются нитраты; они по-прежнему находят широкое применение в клинической практике. Целью настоящей работы явилось рассмотрение современных позиций этой группы лекарственных средств с учетом опубликованных недавно Рекомендаций по лечению больных со стабильной коронарной болезнью сердца (European Society of Cardiology – ESC, 2013) и со стабильной ИБС (American College of Cardiology/American Heart Association – ACC/AHA, 2012).

Общий взгляд на новые Рекомендации ESC, 2013 и ACC/AHA, 2012

Подробное рассмотрение этих документов выходит за рамки данного сообщения. Уже подготовлены и в скором будущем будут приняты соответствующие отечественные Рекомендации. Здесь лишь кратко перечислим некоторые важные особенности новых европейских и американских Рекомендаций.

Большое внимание в них уделено рассмотрению вопросов диагностики хронической ИБС, включая современные высокотехнологичные ви-

зуализационные методы (позитронно-эмиссионная томография, магнитно-резонансная томография и др.).

Обращено внимание на необходимость определения предтестовой вероятности наличия значимых коронарных поражений (с учетом возраста, пола и характера жалоб). Выбор дальнейших диагностических шагов (выполнять или нет инструментальные тесты, что именно из них выбирать – пробы с физической нагрузкой или визуализационные) строится именно на основе этого показателя.

По-прежнему большое значение придается изменению образа жизни пациентов; постоянному образованию больного и его родственников (обеспечение понятной информацией о состоянии здоровья и лечебных подходах); регулярной оценке приверженности к лечению.

Нитроглицерин в сублингвальной форме или в виде спрея рекомендован для немедленного облегчения стенокардии.

Официально принято понятие оптимальной медикаментозной терапии, которое включает применение, по крайней мере 1 длительно действующего антиангинального препарата в сочетании со всеми препаратами, уменьшающими степень сердечно-сосудистого риска (ацетилсалициловая кислота + статины + ингибитор ангиотензинпревращающего фермента (АПФ) или сартан).

Специально указано, что в лечении больных с хронической ИБС следует использовать средние или высокие дозы статинов (например, аторвастатин в дозе 20–80 мг/сут.); низкие дозы применяются преимущественно для целей первичной профилактики.

Подробно представлена информация о показателях к выполнению коронарной ангиографии (КАГ), которые можно вкратце суммировать следующим образом. Направлению на КАГ подлежат:

- больные, у которых на оптимальной медикаментозной терапии сохраняется стенокардия ФК \geq III;
- пациенты со стенокардией ФК \leq II, у которых на основании клинических данных (с учетом возраста, пола, наличия сахарного диабета, других факторов риска) устанавливается высокий уровень сердечно-сосудистого риска;
- лица, у которых диагноз остается неясным, несмотря на использование неинвазивных методов обследования.

Детально обсуждаются цели выполнения КАГ, показания к коронарной реваскуляризации, выбор ее метода (стентирование или аортокоронарное шунтирование), лечебные подходы после реваскуляризации (в частности, подтверждена желательность длительной – до 12 месяцев – двойной антитромбоцитарной терапии ацетилсалициловой кислотой и клопидогрелем после стентирования).

Перечислены подходы, которые не следует использовать у лиц с хронической ИБС для уменьшения сердечно-сосудистого риска (гормонозамещающая терапия эстрогенами, витамины В, С, В₆, В₁₂, бета-каротин, фолиевая кислота,

препараты чеснока, добавки селена и хрома).

Позиции нитратов длительного действия в Рекомендациях ESC, 2013 и ACC/АНА, 2012 представлены ниже. Как видно, нитраты продолжают рассматриваться в качестве одного из важных антиангинальных подходов. Они применяются обычно в добавление к бета-адреноблокаторам и/или блокаторам кальциевых каналов в случае их недостаточной эффективности, а также вместо них при непереносимости.

Нитраты продленного действия при хронической ИБС, доказательная база и особенности применения (адаптировано из Рекомендаций экспертов ESC, 2013 и ACC/АНА, 2012)

Доказательная база антиангинальных препаратов:

ESC, 2013*: первой линией лечения для контроля стенокардии и ЧСС являются бета-АБ и/или БКК (I/A). В качестве второй линии лечения рекомендуется добавление – нитратов продленного действия или ивабрадина с учетом ЧСС, АД и переносимости (IIa/B). Может быть использован и триметазидин (IIb/B);

ACC/АНА, 2012*: начальная терапия для устранения ангинальных симптомов должна включать бета-АБ (I/B). БКК или нитраты продленного действия могут быть использованы:

- при наличии противопоказаний к применению бета-АБ или их непереносимости (I/B);
- в добавление к бета-АБ, если их эффект недостаточен (I/B). В качестве альтернативы бета-АБ могут быть использованы длительно действующие недигидропиридиновые БКК (верапамил или дилтиазем) (IIa/B).

Особенности эффекта нитратов продленного действия:

- нитраты эффективны в лечении всех форм стенокардии;
- применение нитратов ассоциировано с (1) уменьшением потребности миокарда в кровоснабжении (вследствие снижения напряжения стенок камер сердца в условиях уменьшения пред- и постнагрузки – вследствие венозной и системной вазодилатации) и (2) увеличением доставки крови к миокарду (коронарная вазодилатация);
- на фоне нитратов улучшается переносимость физической нагрузки, увеличивается время до появления депрессии сегмента ST на ЭКГ, а также время до появления ангинозной боли. По выраженности этих эффектов, а также по частоте отмены из-за

развития побочных эффектов нитраты в прямых сопоставлениях были сравнимы с бета-АБ и БКК;

- имеются 3 варианта нитратов продленного действия:
- препараты нитроглицерина;
- изосорбида динитрата;
- изосорбида мононитрата.

При подборе дозировок всех этих препаратов важно использовать принцип титрования для достижения адекватного эффекта при применении наименьших дозировок (с целью снижения риска развития головной боли, уменьшения вероятности развития нитратной толерантности, улучшения приверженности). Эффективность различных вариантов нитратов продленного действия, вероятно, сравнима.

Нитраты продленного действия при хронической ИБС, переносимость, нереккомендованные комбинации, толерантность (адаптировано из Рекомендаций экспертов ESC, 2013 и АСС/АНА, 2012)

Переносимость нитратов продленного действия:

- нитраты продленного действия обычно хорошо переносятся (особенно при соблюдении режима титрования при подборе дозы);

- наиболее распространенные побочные эффекты – головная боль, покраснение лица, гипотензия;
- интенсивность головной боли, развивающейся на фоне нитратов, может существенно уменьшиться при продолжении их приема на протяжении нескольких недель. Для уменьшения этой боли в начальном периоде приема нитратов могут быть применены анальгетики, аспирин;
- при резком прекращении приема нитратов возможно усиление ангинозного синдрома, о чем следует предупредить больного. Этот эффект может быть ослаблен путем постепенного снижения дозы или при добавлении к лечению других антиангинальных препаратов;
- нитраты противопоказаны при обструктивной форме гипертрофической кардиомиопатии, а также при тяжелом аортальном стенозе.

Нереккомендованные комбинации:

- противопоказано применение нитратов в течение 24 часов после применения силденафила и 48 ч. – тадалафила (для варденафила четко этот период не установлен). Эти ингибиторы фосфодиэстеразы-5 (силденафил, тадалафил и варденафил) нельзя применять в течение 24 ч. после приема нитратов прод-

Таблица 1. Частота использования нитратов длительного действия в лечении больных с хронической ИБС (по данным нескольких крупных исследований за последние 10 лет)

Исследование, особенности, год	Пациенты	Доля лиц, получавших нитраты длительного действия, %
EUROPA, РКИ, 2003 (периндоприл против плацебо)	Хроническая ИБС, 12 218	42
COURAGE, РКИ, 2007 (ОМТ против ОМТ+реваскуляризация)	Хроническая ИБС, 2287	40–62*
BEAUTiFUL, РКИ, 2008 (ивабрадин против плацебо)	Хроническая ИБС, 10 917	43
BARI 2D, РКИ, 2009 (ОМТ против ОМТ+реваскуляризация)	Хроническая ИБС + сахарный диабет, 2368	26
CLARiFY, международный регистр, 2013 (оценка лечебных подходов при хронической ИБС)	Хроническая ИБС, >30 тысяч	21–26*. **

Примечания: РКИ – рандомизированное контролируемое исследование; ОМТ – оптимальная медикаментозная терапия при хронической ИБС (≥ 1 ангинозного препарата + кардиопротекторная терапия – аспирин + статин + ингибитор АПФ или сартан);

* – в разных группах больных;

** – в регистре CLARiFY ангинозный синдром имел место лишь у 20% больных (прием нитратов – у 21–26%).

ленного действия (риск развития значимой гипотензии, например снижения систолического АД на 25 мм рт.ст. и более);

- нитраты не следует использовать в сочетании с альфа-адреноблокаторами. У мужчин с заболеваниями предстательной железы, получающих тамсулозин ($\alpha 1A$ -адреноблокатор), применение нитратов возможно.

Нитратная толерантность:

- нитратная толерантность – одна из основных причин, ограничивающих применение нитратов. Механизмы развития недостаточно ясны и требуют дальнейшего изучения (эндотелиальная дисфункция, связанная с накоплением активных кислородных радикалов (?));

Предупредить развитие нитратной толерантности возможно путем:

- создания в режиме приема нитратосвободных промежутков адекватной продолжительности (не менее 12 ч. для изосорбида динитрата в режиме по 20 мг 2 р./день, а для более высоких доз динитрата – ≥ 40 мг на прием и мононитрата – 50 мг на прием (желательно применять 1 раз в сутки));
- сочетания с ингибиторами АПФ (в нескольких небольших сообщениях также указывается на возможность использования с этой целью аторвастатина, карведилола и омега-3-полиненасыщенных жирных кислот).

Насколько часто нитраты длительного действия используются в лечении больных с хронической ИБС?

В табл. 1 приведена частота использования нитратов длительного действия в нескольких крупных исследованиях, проводившихся в течение последних 10 лет. Как видно из табл. 1, около половины включенных в эти исследования больных с хронической ИБС постоянно получали эти препараты. Здесь следует отметить, что стенокардия имела место не у всех пациентов в этих исследованиях, так что доля лиц, получавших нитраты, среди имевших стенокардию будет еще более высокой. Представленные цифры свидетельствуют о важности группы нитратов длительного действия для реальной клинической практики, об их популярности, а также о значительной степени врачебного доверия к этому классу лекарственных препаратов.

Основные принципы использования нитратов длительного действия у больных с хронической ИБС суммированы ниже. Подводя итог

представленному нами обсуждению, можно говорить о сохранении нитратами весомого места в лечении этих пациентов. Появление новых классов лекарственных средств при хронической ИБС (в т.ч. антиангинальных) явилось важным достижением, серьезно расширившим наши возможности в лечении подобных больных; однако оно существенно не поколебало уверенной позиции нитратов длительного действия.

Что важно помнить практикующему врачу о применении нитратов длительного действия

Нитраты длительного действия – по-прежнему одна из надежных и широко применяемых групп антиангинальных препаратов.

Высказываемое рядом экспертов мнение о возможности ухудшения эндотелиальной функции на фоне применения этих препаратов: 1) касается лишь ситуации, когда развилась/развивается нитратная толерантность (если не допустим ее развития, не будет и этого нежелательного эффекта); 2) не представляет собой бесспорно доказанной точки зрения, остается предметом дискуссий и нуждается в дальнейшем изучении.

Нитраты длительного действия, несмотря на свое продолжительное применение в клинической практике, не перешли в разряд устаревших лечебных подходов.

Нитраты отчетливо улучшают качество жизни у больных с ангиальным синдромом (устраняя/уменьшая приступы стенокардии). В то же время нет доказательств их благоприятного влияния на сердечно-сосудистый прогноз.

Нитраты у лиц с хронической ИБС следует применять для предупреждения ангиальных эпизодов (обычно в добавление к бета-адреноблокаторам и/или блокаторам кальциевых каналов либо при их непереносимости). При отсутствии стенокардии препараты этой группы обычно не применяются (иногда в качестве 5–6-го препарата могут быть назначены как дополнительное антигипертензивное средство – в основном у пожилых пациентов).

При применении нитратов длительного действия требуется принять меры к предупреждению развития нитратной толерантности. Самая действенная из них – создание в режиме их приема нитратосвободных промежутков адекватной продолжительности (не менее 12 ч. для изосорбида динитрата в режиме по 20 мг 2 р./день, а для более высоких доз динитрата – ≥ 40 мг на прием и мононитрата – 50 мг на прием (желательно применять 1 раз в сутки)).

L-Аргинин при ишемической болезни сердца: исследования продолжаются



Коноплева Л.Ф., Андреев Е.В.

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

Атеросклероз и ишемическая болезнь сердца (ИБС) являются основными причинами смертности в развитых странах. Почти все взрослое население этих стран страдает от атеросклероза. Одним из наиболее опасных его проявлений является ИБС. Согласно современным статистическим данным, смертность от ИБС в структуре смертности от заболеваний сердечно-сосудистой системы составляет 48,5% и занимает первое место [4]. Клинико-эпидемиологические исследования, которые были проведены в Украине, свидетельствуют о том, что распространенность ИБС за последние 20 лет стабильно составляет 12,4–13,1% и постепенно нарастает с возрастом. Уже в 30–39-летнем возрасте встречаются все формы ИБС, в возрасте 40–49 лет признаки этого заболевания имеет каждый десятый, а после 50 – каждый четвертый пациент. Аналогичная ситуация со стабильной стенокардией как одной из форм ИБС. Результаты многочисленных исследований свидетельствуют, что распространенность стенокардии также увеличивается с возрастом: у женщин от 0,1–1% в возрасте 45–54 лет, до 10–15% в возрасте 65–75 лет; у мужчин – от 2–5% в возрасте 45–54 лет до 10–20% в возрасте 65–75 лет [11, 17]. Эти данные совпадают с результатами Фремингемского исследования, согласно результатам которого ИБС у мужчин в возрасте 55–62 лет составляет 18%, а у женщин – 13% [2].

Основной целью лечения больных с хроническими формами ИБС является улучшение качества жизни за счет снижения частоты приступов стенокардии, профилактики инфаркта миокарда и улучшения показателей выживаемости. Лечение таких пациентов проводят в соответствии с обновленными рекомендациями, которые базируются на положениях доказательной медицины [10, 11]. Программа лечения больных со стабильной стенокардией, кроме модификации образа жизни, предусматривает на-

значение бета-адреноблокаторов (при их непереносимости или наличии противопоказаний к назначению – блокаторов кальциевых каналов), ацетилсалициловой кислоты 75 мг в сутки (при непереносимости или наличии противопоказаний – клопидогрела), статинов (при повышенном уровне общего холестерина) и нитратов пролонгированного действия (при недостаточной эффективности проводимой терапии).

Однако несмотря на постоянное совершенствование подходов

к лечению и профилактике всех форм ИБС, широкое внедрение хирургических методов лечения (ангиопластика, стентирование, аортокоронарное шунтирование), повышение эффективности медикаментозной терапии стенокардии остается актуальной задачей [4, 8].

В настоящее время получены убедительные данные об участии эндотелиальных факторов в развитии и прогрессировании сердечно-сосудистой патологии, в том числе атеросклероза,

лежащего в основе ИБС [1, 3, 6, 13, 15, 16, 23]. Благодаря интенсивным и разносторонним исследованиям стало очевидно, что эндотелий является сложной метаболической системой и активно функционирующим органом регуляции сосудистого тонуса и других физиологических процессов [6]. Важнейшей из функций эндотелия считается регуляция сосудистого тонуса. Еще в 1980 г. R.F. Furchgott и J.V. Zawadzki [19] обнаружили, что расслабление сосудов под влиянием ацетилхолина происходит вследствие высвобождения эндотелиального фактора релаксации (ЭФР). Открытием в изучении эндотелия стало определение химической природы ЭФР – оксида азота (NO). При этом было установлено, что большинство вазорегулирующих веществ действует на сосудистую стенку с помощью универсального механизма – синтеза эндотелием NO, который образуется посредством фермента NO-синтазы из L-аргинина. Он активирует в гладкомышечных клетках гуанилатциклазу, стимулирующую синтез циклического гуанозинмонофосфата (цГМФ), который обуславливает расслабление сосудов, торможение активности тромбоцитов и макрофагов.

Вазопротекторные функции NO, кроме участия в регуляции сосудистого тонуса, заключаются в высвобождении вазоактивных медиаторов, подавлении адгезии лейкоцитов к сосудистой стенке, что происходит посредством ингибирования экспрессии молекул адгезии [25].

Механизмы антипролиферативного действия NO заключаются в его участии в ремоделировании сосудистой стенки путем подавления митогенеза и пролиферации находящихся под эндотелием гладкомышечных клеток и фибробластов [22]. Кроме того, NO ингибирует экспрессию провоспалительных генов сосудистой стенки. Важно его участие в подавлении активации, адгезии

и агрегации тромбоцитов путем повышения в них уровня цГМФ [24].

Таким образом, NO обладает рядом положительных эффектов, использование которых может быть полезным в лечении больных с хроническими формами ИБС:

- вазодилатация;
- снижение клеточной пролиферации;
- уменьшение активации и адгезии лейкоцитов к эндотелию;
- уменьшение адгезии и агрегации тромбоцитов с предупреждением развития тромбозов;
- подавление синтеза эндотелина-1 – мощного эндогенного вазоконстриктора и стимулятора пролиферации и миграции миоцитов сосудистой стенки.

Аргинин является одной из 20 аминокислот, составляющих природные белки, а также донатором и естественным переносчиком азота, который снабжает систему ферментов, синтезирующих NO. Использование L-аргинина, являющегося предшественником NO, теоретически обосновано в лечении ряда сердечно-сосудистых заболеваний. Аргинин имеет ряд других фармакологических свойств. В конце 90-х годов прошлого столетия появились работы, в которых описывается его самостоятельный антиангинальный эффект. По итогам многоцентровых исследований описаны основные подходы к лечению рефрактерной стенокардии. В настоящее время только L-аргинин, тестостерон и эстроген одобрены Food and Drug Administration (FDA) для лечения рефрактерной стенокардии [14], что открывает перспективы для его применения у пациентов с хроническими формами ИБС и, прежде всего, стенокардии.

В настоящее время L-аргинин нашел применение как средство для лечения ряда заболеваний с преимущественным пораже-

нием сосудов. Так, в отделении атеросклероза и хронической ИБС Национального научного центра «Институт кардиологии имени академика Н.Д. Стражеско» АМН Украины на протяжении 8 нед. было проведено исследование, в ходе которого больным назначали L-аргинин в дозе 6 г/сут. В этом исследовании было показано значительное улучшение качества жизни пациентов, получающих препарат, снижение потребления нитроглицерина, у многих пациентов – исчезновение ангинозной боли в покое [9, 14]. М.Ф. Зинковский [5] рассматривает применение L-аргинина при легочной артериальной гипертензии для лечения и профилактики легочно-гипертонических кризов.

На кафедре внутренней медицины №2 Национального медицинского университета им. А.А. Богомольца было проведено исследование, целью которого была оценка эффективности L-аргинина в комплексной терапии больных со стабильной стенокардией и постинфарктным кардиосклерозом.

Данное клиническое рандомизированное открытое по ограниченной программе исследование было проведено в соответствии с требованиями, предъявляемыми Государственным фармакологическим центром МЗ Украины к ограниченному клиническим испытаниям (приказ МЗ Украины от 13.02.2006 г. №66, приказ МЗ Украины от 17.05.2007 г. №245).

Критерием включения больных в исследование было наличие стабильной стенокардии напряжения I–III функционального класса (ФК) в соответствии с действующими рекомендациями [12]. Диагноз ИБС устанавливали на основании результатов теста с дозированной физической нагрузкой, перенесенного ранее (не менее 6 мес.) инфаркта миокарда или хирургической реваскуляризации. Пациентов с некоронарогенными поражениями миокарда, сахарным диабетом I-го типа, симптоматическими артериаль-

ными гипертензиями, сердечной недостаточностью выше III ФК NYHA, нестабильной стенокардией или стенокардией IV ФК, а также сопутствующей тяжелой патологией в исследование не включали.

Обследованы 60 больных со стабильной стенокардией напряжения I–III ФК, находившихся на лечении в кардиологической клинике Александровской больницы г. Киева с 1 ноября 2009 г. по 31 мая 2010 г.

Все пациенты получали общепринятую терапию (препараты и дозы не изменялись на протяжении всего периода наблюдения), которая включала ацетилсалициловую кислоту (по 75–150 мг в сутки), бисопролол (по 2,5–10 мг в сутки), симvastатин (по 20–40 мг в сутки) [18, 20]. При наличии сопутствующей артериальной гипертензии дополнительно назначали эналаприл (по 10–40 мг в сутки для достижения целевого офисного АД <140/90 мм рт. ст.) [20]. При необходимости

пациенты использовали короткодействующий нитроглицерин сублингвально.

Не менее чем через 3 нед. после начала приема данных препаратов при стабильном состоянии пациентов и стойком сохранении целевого АД после получения информированного согласия на участие в исследовании больные в порядке обращения в клинику были рандомизированы на 2 группы по 30 человек каждая. Больным основной группы (n=30) дополнительно был назначен аргинина гидрохлорид (Тивортин, «Юрия-Фарм», Украина) в виде 4,2% раствора внутривенно по 100 мл 1 раз в сутки (6–10 дней) с последующим переходом на раствор для перорального применения по 5–10 мл 3 раза в сутки на протяжении 4 нед. Больные контрольной группы (n=30) продолжали получать начатую ранее терапию.

Обе группы были сопоставимы по полу и возрасту, частоте выявления основных факторов

риска (табл. 1). Достоверность различия между изучаемыми показателями во всех группах >0,05.

Обследование больных на этапе скрининга включало сбор анамнеза, физикальное обследование, общий анализ крови, биохимические тесты оценки функционального состояния почек и печени, измерение офисного артериального давления (АД). Велоэргометрическое исследование в целях верификации ИБС и определения толерантности к физической нагрузке проводили на аппаратно-программном комплексе Schiller PC-104 с велоэргометром Schiller Ergosana 911 (Швейцария). Был применен симптомограниченный протокол, предполагающий базовую нагрузку 50 Вт с инкрементом 25 Вт каждые 3 мин.

Определение толерантности к физической нагрузке и измерение офисного АД проводили до назначения исследуемого препарата и на 45–50-е сутки лечения [21].

Таблица 1. Клиническая характеристика обследованных больных (M±m)

Показатель	Основная группа (n=30)	Контрольная группа (n=30)
Возраст, лет	58,4±2,3	59,5±2,1
Пол:		
мужчины	22 (73,3)	23 (76,7)
женщины	8 (26,7)	7 (23,3)
Возраст (мужчины), лет	58,8±2,2	60,1±2,3
Возраст (женщины), лет	57,3±2,2	58,0±2,3
Курение	12 (40,0%)	14 (46,7%)
Артериальная гипертензия	19 (63,3%)	20 (66,7%)
Индекс массы тела >30	14 (46,7%)	15 (50,0%)
Сахарный диабет 2-го типа	9 (30,0%)	11 (36,7%)

Таблица 2. ЧСС, уровни офисного САД и ДАД у обследованных больных двух групп в динамике лечения (M±m)

Показатель	Основная группа (n=30)			Контрольная группа (n=30)		
	до лечения	после лечения	p	до лечения	после лечения	p
ЧСС, уд/мин.	63,2±2,6	62,8±2,3	>0,05	61,6±2,4	60,9±2,2	>0,05
САД, мм рт.ст.	132,1±2,4	130,3±2,7	>0,05	131,6±2,5	132,0±2,6	>0,05
ДАД, мм рт.ст.	81,2±1,8	82,5±1,8	>0,05	83,1±1,9	82,4±1,7	>0,05

ИШЕМИЧЕСКАЯ БОЛЕЗНЬ СЕРДЦА: СИСТЕМНЫЙ ВЗГЛЯД

Таблица 3. Результаты велоэргометрического исследования у обследованных больных двух групп в динамике лечения ($M \pm m$)

Показатель	Основная группа (n=30)			Контрольная группа (n=30)		
	до лечения	после лечения	p	до лечения	после лечения	p
Пороговая нагрузка, Вт	78,6 \pm 2,7	93,3 \pm 2,9	<0,05	80,2 \pm 2,4	81,3 \pm 2,6*	>0,05
Время нагрузки, мин.	6,92 \pm 0,41	8,57 \pm 0,45	<0,05	6,81 \pm 0,38	7,22 \pm 0,42	>0,05
Ишемические изменения ЭКГ	19 (63,3%)	19 (63,3%)	>0,05	21 (70,0%)	21 (70,0%)	>0,05

* $p < 0,05$ в сравнении с показателями больных, получавших аргинина гидрохлорид.

При анализе полученного материала использовали методы вариационной статистики, принятые в медицинской практике, с использованием критериев Уилкоксона (для связанных совокупностей) и Манна-Уитни (для несвязанных совокупностей). Достоверными считали изменения, при которых значение вероятности p было меньше 5% ($p < 0,05$), что считается достаточным в медико-биологических исследованиях [7].

До лечения больные обеих групп предъявляли жалобы на приступы стенокардии, соответствующие II–III ФК: в контрольной группе 18 пациентов (60% обследованных), в основной – 17 пациентов (56% обследованных). Одышку при нагрузке отмечали 16 и 15 больных соответственно. Отеки у всех больных отсутствовали. Признаки сердечной недостаточности соответствовали I–II ФК в обеих группах. После лечения значительных изменений в частотах анализируемых клинических показателей не произошло: один больной из группы сравнения отметил урежение частоты приступов стенокардии и приема нитроглицерина с 3 таблеток в сутки до одной, 5 человек отметили улучшение переносимости физической нагрузки (увеличение темпа ходьбы, времени пеших прогулок в течение дня). Среди больных основной группы у 3 больных отмечено урежение частоты приступов стенокардии и приема нитроглицерина на 1–2 таблетки в день. Улучшение пере-

носимости физических нагрузок отметили 7 больных этой группы (увеличение расстояния до появления необходимости приема нитроглицерина). Однако выявленные различия в частоте анализируемых показателей до и после лечения в обеих группах подтверждены не были (p во всех случаях $> 0,05$).

До начала лечения частота сердечных сокращений (ЧСС), уровни систолического и диастолического АД (САД и ДАД) в обеих группах существенно не отличались (табл. 2), p между показателями сравниваемых групп во всех случаях $> 0,05$. Проведенная терапия не оказывала существенного влияния на величины этих показателей (p в группах до и после лечения во всех случаях также $> 0,05$).

Результаты проведенного нагрузочного тестирования на велоэргометре показали, что лечение Тивортином способствовало существенному повышению толерантности к физической нагрузке (на 18,7%, $p < 0,05$), чего не наблюдали в группе сравнения (табл. 3). Аналогичные результаты получены при анализе времени нагрузки как более чувствительного показателя (увеличение на 23,8%, $p < 0,05$). При этом в контрольной группе показатели времени нагрузки в ходе лечения существенно не изменялись (p между показателями до и после лечения $> 0,05$).

При лечении Тивортином не отмечено изменения числа пациентов, у которых нагрузка была прекращена вследствие ишемических изменений на ЭКГ. Это может

быть объяснено наличием у данной группы пациентов выраженных изменений венечных сосудов, что не позволяет ликвидировать проявления ишемии, особенно учитывая небольшой срок наблюдения и ранее начатую адекватную антиангинальную терапию. В данной ситуации повышение толерантности к физической нагрузке уже можно рассматривать как успех, который приводит к улучшению качества жизни.

Лечение Тивортином показало хорошую переносимость. Ни в одном из случаев при приеме препарата не отмечали побочных эффектов, приведших к его отмене. У 7 пациентов (23,3% больных основной группы) во время инфузии препарата отмечали проходящее ощущение жара, которое прошло после уменьшения скорости инфузии. В обеих группах пациенты отметили улучшение общего состояния.

Выводы

Включение Тивортина в стандартную терапию больных со стабильной стенокардией I–III функциональных классов повышает толерантность к физической нагрузке по данным велоэргометрического исследования на 18,7% и времени выполнения нагрузки на 23,8%.

При стабильной стенокардии и постинфарктном кардиосклерозе без выраженной сердечной недостаточности включение Тивортина в комплексное лечение хорошо переносится больными и не влияет на уровень АД и ЧСС.

Список литературы

1. Агеев Ф.Т. Коррекция эндотелиальной функции – ключ к успеху лечения сердечно-сосудистых заболеваний // Ф.Т. Агеев // Сердце. Журнал для практикующих врачей. 2003. №1. С. 22–26.
2. Внутрішня медицина у 3т. Т. 1./ К.М. Амосова, О.Я. Бабак, В.М. Зайцева та ін.; За ред. проф. К.М. Амосової. К.: Медицина, 2008. с. 68–78
3. Волошин П.В., Малахов В.А., Завгородняя А.Н. Эндотелиальная дисфункция при цереброваскулярной патологии // Харьков, 2006. 92 с.
4. Здоров'я та охорона здоров'я населення України: європейський вимір// За редакцією член-кор. АМН України професора В.Ф. Москаленка. К. 2009. 240 с.
5. Зиньковский М.Ф. Оксид азота и легочная артериальная гипертензия // Здоровье Украины. 2009. №13–14. стр. 62.
6. Малая Л.Т., Корж А.Н., Балковая Л.Б. Эндотелиальная дисфункция при патологии сердечно-сосудистой системы. Х.: 2000, 432 с.
7. Медик В.А., Токмачев М.С., Фишман Б. Статистика в медицине и биологии. Руководство в 2-х томах // «Медицина», 2001, 764 с.
8. Медико-соціальні аспекти хвороб системи кровообігу. Аналітично-статистичний посібник // За редакцією член-кор АМН України, проф. Коваленка В.М. МВЦ «Медінформ». 2009. 146 с.
9. Медведь В.И. Долгожданый донатор оксида азота // Здоровье Украины. 2009. №13–14. стр. 62.
10. Нетяженко В.З., Ташук В.К. Лікування стабільної стенокардії згідно з рекомендаціями Європейського товариства кардіологів. Зміни та сучасні положення// Внутрішня медицина. 2007. №1. с. 9–19.
11. Савченко В.И. Обновленные рекомендации АНА/АСС по ведению пациентов со стабильной стенокардией (2007) // Практическая ангиология. Сборник клинических рекомендаций. Киев, 2008. с. 74–82.
12. Серцево-судинні захворювання. Класифікація, стандарта діагностики та Савченко В.И. Обновленные рекомендации АНА/АСС по ведению пациентов со стабильной стенокардией (2007) // Практическая ангиология. Сборник клинических рекомендаций. Киев, 2008. с. 74–82.
13. Сидорова Л.Л. Эффективная органопротекция – современная стратегия лечения сердечно-сосудистых заболеваний // Therapia №10. 2009. стр. 37–42.
14. Слободской В.А. Роль L-аргинина в лечении пациентов с сердечно-сосудистой патологией // Здоровье Украины. 2009. №13–14. стр. 62.
15. Brutsaert D.I. Cardiac endothelial myocardial signaling: its role in cardiac growth, contractile performance and rhythmicity // Phsiol. Rev. 2005. Vol. 1. P. 59–115.
16. Das Sidhartha, T.K. Mishra, C. Satpathy et al. Endothelins and endothelin receptor antagonists // J. Jama. 2004. Vol. 5. P. 55–5
17. Fox K.M. Efficacy of perindopril in reduction of cardiovascular events among patients with stable coronary artery disease: randomised, double-blind, placebo-controlled, multicentre trial (the EUROPA study). Lancet 2003; 362:782–788.
18. Fox K., Alonso Garsia M.A., Ardissino D. angina pectoris. The Task Force et al. Guidelines on the management of stable angina pectoris. The Task Force on the Management of Stable Angina Pectoris of the European Society of Cardiology // Europ. Heart J. 2006. Vol. 27. 11. P. 1341–1381.
19. Furchgott R.F., Zawadzki J.V. The obligatory role of endothelial cells in the relaxation of arterial smooth muscle by acetylcholine // 1980.-Ibid. 288. P. 373–376.
20. Guidelines for the management of arterial hypertension The Task Force for the Management of Arterial Hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC) // European Heart Journal (2007) 28, 14
21. Guidelines on the management of stable angina pectoris: The Task Force on the Management of Stable Angina Pectoris of the European Society of Cardiology // Eur Heart J doi:10.1093/eurheartj/ehl001
22. Lauer T., Kleinbongard P., Kelm M. Indexes of NO bioavailability in human blood // News Physiol. Sci. 2002. V. 17, N12. P. 251–255.
23. Palmer R.M., Ferrige A.G., Moncada S. Nitric oxide release accounts the biological activity of endothelium-derived relaxing factor // Ibid. 1987/ #327. p. 524–526.
24. Pepine C.J., Handberg E.M., Cooper-DeHoff R.M., Marks R.G., Kowey P., Messerli F.H. et al. A calcium antagonist vs. a non-calcium antagonist hypertension treatment strategy for patients with coronary artery disease. The International Verapamil-Trandolapril Study (INVEST): a randomized controlled trial. JAMA 2003; 290:2805–2816.
25. Vane J.R., Anggard E.E., Batting R.M. Regulatory functions of the vascular endothelium // New. Engl. J. of Med. 1990. V. 323. P. 27–36.

Впервые опубликовано в журнале «Терапия» №10 (51), 2010, стр. 64–68.

Возможности Милдроната в кардионеврологической практике



Мурашко Н.К.

Национальная медицинская академия последипломного образования имени П.Л. Шупика, г Киев

В статье дан обзор цитопротекторных эффектов Милдроната при различных патологических состояниях – при остеоартрозе в комбинации с гипертонической болезнью, при ишемической болезни сердца, острых и хронических ишемиях мозга, в том числе отягощенных сахарным диабетом, при черепно-мозговых травмах, при рассеянном склерозе.

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

С этой точки зрения заслуживают внимания цитопротекторы, у которых по определению нет излюбленных мишеней, они способны предотвратить последствия негативного влияния повреждающих агентов на жизнеспособность клеток и, влияя на локальные участки тканевого дыхания и метаболизма, существенно повы-

шать толерантность тканей к повреждающим факторам (ишемия, гипоксия, стресс, алкогольное или токсическое повреждение). В условиях нормального кровоснабжения миокарда и головного мозга основным источником энергообеспечения является утилизация свободных жирных кислот (СЖК), значение которых впервые было установлено R.J. Bing (1953–1965) и подтверждено в последующих многочисленных исследованиях (J.C. Shippetal, 1961; L.H. Opie, 1968; J.R. Neely, H.E. Morgan, 1974). В сердце при ишемии и адренергических воздействиях нарушается карнитинзависимый метаболизм жирных кислот с накоплением СЖК и недоокисленных метаболитов – длинноцепочечных ацил-КоА и ацилкарнитина (А.И. Толейскис и соавт., 1986; Б.З. Симхович, 1988; F.E. Hulletal, 1975; A.L. Shugetal, 1978). Длинноцепочечный ацилкарнитин вызывает ингибирование Na^+ - K^+ -АТФазы, усиливает высвобождение Ca^{2+} из депо в цитоплазму, тормозит Na^+ - Ca^{2+} -обмен (J.M. Woodetal, 1977; R.J. Adamsetal,

1979; J. McMillan-Woodetal, 1977). Данный факт характеризуется тем, что утилизация СЖК дает максимальный выход энергии на единицу субстрата и при полном окислении одной молекулы пальмитиновой кислоты образуется 134 молекулы АТФ, а стеариновой – 147, в то время как при аэробном окислении одной молекулы глюкозы – 32 молекулы АТФ, а при анаэробном гликолизе – только 2 (A.L. Shugetal, 1975). При использовании СЖК как субстрата эффективность энергообеспечения клеток на 30% больше, чем при использовании глюкозы, однако их утилизация сопряжена с более высоким потреблением кислорода, в связи с чем при ишемии предпочтительным субстратом окисления становится глюкоза.

Дефицит кислорода в кардиомиоцитах (КМЦ) способствует не только накоплению промежуточных продуктов обмена СЖК – ацилкарнитина, ацил-КоА, но и угнетению пируватдегидрогеназы, соответственно, устраняется возможность утилизации пирувата,

в результате чего он практически полностью превращается в лактат, который накапливается в цитозоле вместе с H^+ , приводит к снижению внутриклеточного pH и нарушению функции КМЦ. Помимо этого, промежуточные продукты обмена СЖК угнетают адениннуклеотидтранслоказу митохондрий и затрудняют перенос макроэргических фосфатов через их мембрану, содействуя снижению энергодефицита КМЦ и дальнейшей активации гликолиза. Выраженность этих процессов увеличивается по мере возрастания тяжести патологического процесса, что способствует возникновению тяжелого ацидоза, который сочетается с развитием вначале функциональных нарушений, а затем и с гибелью клеток миокарда вследствие повреждения клеточных мембран (F.C. Messineo et al., 1982). К наиболее значимым механизмам повреждающего действия СЖК относят:

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

Формирующийся тканевый лактат-ацидоз вызывает разобщение окислительного фосфорилирования и перегрузку КМЦ ионами кальция, активирует фосфолипазу A2 с последующим инициированием процессов перекисного окисления липидов и повреждением мембранных структур (S.V. Pande, M.C. Blanchaer, 1971; A.L. Shugetal, 1975). **Таким образом, при отсутствии ранней реперфузии вначале обратимые нарушения метаболизма неизбежно приобретают необратимый характер и приводят к гибели клеток.**

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

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

активности межклеточного вещества миокарда с усилением коллагенообразования фибробластами.

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

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

Ю.А. Сутулов и соавт. (1991) выявили кардиопротекторное действие Милдроната при экспериментальных стрессорных повреждениях миокарда. Также доказано увеличение электрической

стабильности миокарда в условиях электрической стимуляции миокарда при предварительном применении Милдроната (В.А. Люсов и соавт., 1991). В экспериментах, проведенных Т.М. Ратуновой, В.Р. Баман и И.Я. Калвиньш (1989), курсовое применение этого препарата перед экспериментальной окклюзией коронарной артерии у крыс на 35 и 37% предотвращало снижение уровня АТФ и АМФ и на 30% – снижение общего пула адеиноновых нуклеотидов, а курсовое введение Милдроната в дозе 100 и 200 мг/кг *per os* способствовало сохранению АТФ и КФ в условиях адренергических воздействий (Б.З. Симхович, 1988). При этом в сердце, по данным ЭКГ, отмечались лишь незначительные ишемические изменения и предотвращалась аккумуляция длинноцепочечных ацилкарнитина и ацил-КоА.

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

Кардиопротекторное действие

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

Ишемическая болезнь сердца со стабильной стенокардией и Милдронат

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

Следует также учитывать, что на фоне стандартной антиангинальной терапии (бета-адреноблокаторы и нитраты) у больных стабильной стенокардией II–III функционального класса добавление Милдроната приводило к улучшению как субъективных, так и объективных показателей (уменьшение ишемии миокарда по данным нагрузочной пробы на велоэргометре и положительное влияние на перфузию миокарда по данным однофотонной эмиссионной ком-

пьютерной томографии миокарда с ^{99m}Tc-МИБИ (метоксиизобутилизонитрил) через 6 недель лечения (И.В. Сергиенко и соавт., 2005).

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

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

Схема лечения включала:

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

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

Остеоартроз в комбинации с гипертонической болезнью и Милдронат

Остеоартроз (ОА) – одно из наиболее распространенных заболеваний суставов, особенно в старших возрастных группах, характеризуется выраженным болевым синдромом, существенно снижающим двигательную активность больных, приводя к значительному ухудшению качества жизни и инвалидизации больных. Есть данные, что ОА и артериальная гипертензия (АГ) могут взаимоотягощать течение каждого из них в отдельности. Так, по данным Н.Б. Воронковой (2005) и Е.В. Лыгиной (2006), АГ может усиливать болевой синдром в суставах у больных ОА. Выраженный болевой синдром приводит к возникновению астении и тревожно-депрессивных симптомов, что может способствовать развитию и усугублению АГ. Повышение активности воспалительного процесса при ревматических заболеваниях приводит к дисфункции эндотелия, что способствует росту периферического сосудистого сопротивления, снижению скоростных показателей кровотока и возрастанию вариабельности и величины артериального давления (АД), повышению нагрузки давлением на сердце.

С современных позиций ОА рассматривают как метаболическое заболевание суставного хряща, обусловленное несбалансированностью процессов репарации и деградации хрящевой ткани. Основное значение в патогенезе ОА имеет нарушение метаболизма соединительной ткани, в частности коллагена, маркером которого является оксипролин (ОП). Сведения о нарушении обмена коллагена у больных ОА немногочисленны и разноречивы, а при гипертонической болезни (ГБ) вообще единичны. Что касается данных об изменениях обмена оксипролина при сочетании ОА с ГБ, то они вообще отсутствуют. Немаловажное значение в патогенезе ОА отводится активации перекисного окисления липидов (ПОЛ), что приводит к вы-

свобождению провоспалительных цитокинов, нарушению микроциркуляции, структуры коллагена и способствует прогрессированию дегенеративного процесса в суставных тканях. Продукты ПОЛ вызывают также повреждение эндотелия сосудов, спазм артериол и повышение общего периферического сопротивления, что может способствовать повышению артериального давления у больных ОА и снижать антигипертензивный эффект гипотензивных препаратов у больных с комбинацией ОА и ГБ. Причем активации ПОЛ у больных с комбинацией ОА и ГБ может способствовать не только ОА, но и сама АГ.

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

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

Хроническая ишемия мозга и Милдронат

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

Милдронат при хронической цереброваскулярной недостаточности.

Схема лечения включала:

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

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

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

Схема лечения включала:

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

В результате проведенной работы было выявлено статистически достоверное уменьшение выраженности симптоматики, связанной с поражением больших полушарий, – пирамидная симптоматика, афатические расстройства, а также подкорковая симптоматика, выраженность вестибулопатии. Была отмечена статистически достоверная положительная динамика изменения показателей оперативной, зрительной и моторной памяти. При приеме Милдроната уменьшается выраженность неврологической симптоматики, оптимизируются

показатели электрической активности головного мозга, наблюдаются положительные сдвиги в состоянии церебральной гемодинамики.

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

Схема лечения включала:

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

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

Хроническая ишемия мозга, отягощенная сахарным диабетом, и Милдронат

Поражение головного мозга как органа-мишени при АГ и сахарном диабете (СД) представляет серьезную медико-социальную проблему. В работе по оценке особенностей когнитивных функций и вегетативной регуляции ритма сердца у больных АГ с ортостатическими нарушениями на фоне СД I-го типа была доказана целесо-

образность комплексной медикаментозной коррекции. Показано, что комбинированная терапия эналаприлом и Милдронатом улучшает когнитивную функцию, способствует регрессу клинических симптомов, нормализует эмоциональный статус. Милдронат не влияет на показатели гемодинамики, не способствует уменьшению ортостатической недостаточности и не изменяет показатели вариабельности ритма сердца (В.В. Щекотов, 2007). В работе З.А. Суслиной и соавт. (2005) проведена оценка эффекта Милдроната на динамику клинического статуса, параметров перекисного окисления липидов и психометрических показателей у пациентов с хронической ишемией мозга (ХИМ) при наличии сопутствующего СД типа 2 более 5 лет.

Схема лечения включала:

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

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

тов у больных с ХИМ, отягощенной СД.

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

Схема лечения включала:

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

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

Когнитивные нарушения и Милдронат

Проблема взаимосвязи артериальной гипертензии и когнитивных нарушений становится все более актуальной по следующим причинам: 1) с возрастом в популяции увеличивается количество пациентов с изолированной систолической артериальной гипертензией (ИСАГ) и перенесших инсульт, а также наблюдается возрастное снижение когнитивных функций, а следовательно, развивается синергизм патологических процессов, существенно повышающий риск развития деменции; 2) отличительной особенностью патогенеза является раннее и выраженное снижение эластичности артерий, что с повышением систолического АД (САД) создает благоприятный фон для развития

нарушений сосудистого генеза; 3) в условиях реальной клинической практики сочетание ИСАГ и когнитивных нарушений встречается часто (частота деменции 1:1000 в возрасте 40–65 лет, 1:20 в 70–80 лет и 1:5 – старше 80 лет), поскольку в популяции возрастает доля лиц пожилого и очень пожилого возраста.

Легкие когнитивные нарушения сосудистого генеза многими авторами считаются прогностически неблагоприятными, поскольку смертность среди этой группы пациентов в 2,4 раза выше, чем у лиц соответствующей возрастной группы в популяции. Интересны данные G. Frisoni et al. (2006) о том, что за период наблюдения 32 ± 8 месяцев летальный исход вследствие различных причин наступил у 30% больных с сосудистыми легкими когнитивными нарушениями и сосудистой деменцией, в то время как за этот период времени не умер ни один больной среди пациентов с легкими когнитивными нарушениями первично-дегенеративного генеза. Еще более впечатляющие данные были получены при наблюдении продолжительностью 40 месяцев, когда за этот период времени умерли 50% больных с сосудистыми легкими когнитивными нарушениями и сосудистой деменцией. Таким образом, проблема когнитивных нарушений при АГ является междисциплинарной и в ее решении участвуют не только невропатологи, но и кардиологи, и терапевты. Учитывая эти факты, представляется целесообразным и важным в клинической практике оценить эффективность и разработать оптимальную схему лечения данной категории больных. В связи с этим группой исследователей (М.Е. Стаценко и соавт., 2005) было проведено исследование, в котором оценивалось влияние курсовой и постоянной терапии Милдронатом пациентов с когнитивными нарушениями на фоне артериальной гипертензии в пожилом возрасте. В открытое

рандомизированное, плацебо-контролируемое сравнительное исследование в параллельных группах было включено 180 больных пожилого возраста с когнитивными нарушениями на фоне АГ, которые были разбиты на 3 группы в соотношении 1:1:1 (Милдронат постоянный/Милдронат курсовой/контроль (плацебо)). Для оценки когнитивных нарушений в процессе медикаментозного лечения все больные проходили нейропсихологическое тестирование, позволявшее выявить и оценить когнитивные расстройства, а именно: нарушение памяти, внимания, концентрации, умственной работоспособности и психомоторной функции. Для этого использовались следующие тесты: тест MMSE, тест Рейтана, тест Векслера, проба на речевую активность, память (10 слов) и серийный счет, кинетическая проба, шкала MFI-20 (для оценки выраженности астении). Для оценки тяжести депрессии использовалась шкала депрессии Бека, а тревоги – Тейлора. В результате работы было получено достоверное ($p < 0,01$) улучшение показателя MMSE на 9,2% в группе непрерывной терапии Милдронатом (против 0,4% – курсовой терапии Милдронатом и 2,3% в контрольной группе). Улучшение показателей тестов Рейтана и Векслера в группах непрерывной терапии и курсовой терапии Милдронатом составило соответственно 16,6; 11,2 и 18,1; 7,5% против 5,5 и 3,9% в контрольной группе. Непрерывная и курсовая терапия Милдронатом практически одинаково уменьшала тяжесть астении (соответственно на 10,5 и 10,6% против 2,2% в контрольной группе). Улучшение показателей по шкале депрессии и шкале тревоги в группах непрерывной терапии и курсовой терапии Милдронатом составило соответственно 15,6; 9,8% и 12,2; 5,7% против 1,3, 0,3% в контрольной группе. Был сделан вывод: непрерывная терапия Милдронатом оказалась единственным режимом терапии, ко-

торый достоверно улучшил все показатели когнитивных функций по сравнению с исходным уровнем и с группой контроля.

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

Схема лечения включала:

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

В результате проведенной работы доказано, что непрерывная терапия Милдронатом в дозе 500 мг в сутки на протяжении 52 недель достоверно улучшает показатели когнитивной функции у пациентов с артериальной гипертензией и когнитивными нарушениями; курсовая терапия Милдронатом оказывается менее эффективной, чем его непрерывный прием; непрерывная и курсовая терапия Милдронатом оказывают выраженное антиастеническое и антидепрессивное действие на пожилых пациентов с АГ и когнитивными нарушениями.

В другой работе, проведенной

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

Схема лечения включала:

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

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

Острый период ишемического инсульта, период ранней реабилитации и Милдронат

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

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

Результаты исследования показали, что влияние курсового лечения Милдронатом на общий объемный мозговой кровоток (ОМК) зависело от исходного состояния регионарной гемодинамики. При гиперперфузии ткани мозга показа-

тели амплитуды реоэнцефалографии и ОМК увеличивались, при гиперперфузии – уменьшались. Наступала стабилизация тонуса резистентных сосудов мозга, о чем свидетельствовала нормализация мозгового периферического сопротивления сосудов. Положительное терапевтическое действие Милдроната позволяет рекомендовать его в комплексном лечении больных с острыми нарушениями мозгового кровообращения по ишемическому типу. Эффективность влияния Милдроната на показатели гемодинамики обусловлена не только положительным инотропным действием на миокард, но и свойством нормализации реактивности церебрального сосудистого микроциркуляторного русла, что улучшает мозговую гемодинамику в постишемической гипоперфузионной зоне мозга.

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

Схема лечения включала:

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

Результаты проведенного исследования достоверно ($p < 0,01$) показали, что на фоне лечения Милдронатом у значительной части больных с лакунарным инсультом в остром периоде заболевания имеет место положительная динамика субъективных расстройств и очагового неврологического дефицита, улучшение когнитивных функций, уменьшение интенсивности ПОЛ и увеличение активности эндогенных антиоксидантов. Ней-

ропсихологическое исследование показало достоверное укорочение времени выполнения серийного счета (исследование интеллектуальной деятельности) и улучшение оперативной памяти (воспроизведение числовых рядов в обратном порядке). Был сделан вывод о том, что включение Милдроната в курс терапии лакунарного инсульта, благодаря его антиоксидантным и ноотропным свойствам, является целесообразным и патогенетически оправданным.

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

Схема лечения включала:

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

Результаты проведенной работы показали, что в группе с использованием Милдроната доказано: восстановление неврологического дефицита в более короткие сроки с регрессом общемозговой симптоматики, вестибулярных и речевых нарушений; по данным исследования мнестических функций: более быстрый рост удержанного материала (кривая заучивания); по данным лабораторных исследований отмечено достоверное снижение показателей ПОЛ по сравнению с контрольной группой. Регресс неврологической симптоматики, положительное влияние на клеточный метаболизм, лежащий в основе одного из важных звеньев патогенетических механизмов развития острых нарушений мозго-

вого кровообращения, показали целесообразность включения Милдроната в комбинированную терапию неврологических больных.

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

Схема лечения включала:

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

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

Отдаленные последствия черепно-мозговых травм и Милдронат

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

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

В результате работы доказано достоверное улучшение ряда показателей жизни (мобильность, самообслуживание, бытовая активность); достоверное улучшение двигательных и речевых функций; достоверное улучшение внимания,

памяти, речи, счета и письма; обнаружено липолитическое и детоксикационное действие Милдроната.

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

Схема лечения включала:

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

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

Острые заболевания ЦНС различного генеза и Милдронат

Одной из фундаментальных работ по изучению влияния Милдроната на процессы реабилитации (в ранний период – до 6 месяцев) и улучшение качества жизни неврологических больных явилась работа Латвийского института органического синтеза (г. Рига) и Национального реабилитацион-

ного центра «Вайвари» (г. Юрмала) по оценке переносимости и безопасности препарата в период выздоровления после острых заболеваний ЦНС различного генеза (А. Ветра, М. Шефере, 2001).

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

Схема лечения включала:

- Милдронат по 300 мг 2 раза в сутки внутрь (1-я группа) в течение 4 недель (на фоне базисной терапии, за исключением нитроглицерина, ЦНС-стимулирующих препаратов и анаболиков);
- Милдронат по 500 мг 2 раза в сутки внутрь (2-я группа) в течение 4 недель (на фоне базисной терапии, за исключением нитроглицерина, ЦНС-стимулирующих препаратов и анаболиков);
- Милдронат по 1000 мг 2 раза в сутки внутрь (3-я группа) в течение 4 недель (на фоне базисной терапии, за исключением нитроглицерина, ЦНС-стимулирующих препаратов и анаболиков);
- группа плацебо (4-я группа) – только базисная терапия.

Результаты работы достоверно ($p < 0,05$) доказали, что Милдронат способствует улучшению качества жизни в ранний период реабилитации после перенесенных острых заболеваний ЦНС, в результате

которых возникают очаговые поражения головного мозга. Улучшение проявляется в достоверном увеличении физической работоспособности и восстановлении функциональной независимости. Милдронат способствует регрессу очаговых поражений головного мозга у пациентов с симптомами неврологического дефицита, эффективен при лечении хронической сердечной недостаточности, не вызывает серьезных побочных эффектов, безопасен. Милдронат рекомендуется включать в комбинированную терапию неврологических больных, особенно в период реабилитации после перенесенных острых заболеваний; оптимальная суточная доза – 1000 мг в сутки.

Рассеянный склероз и Милдронат

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

Схема лечения включала:

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

Значение степени инвалидизации больных РС снизилось в результате терапии Милдронатом по сравнению с контрольной группой, при этом применение схемы лече-

ния Милдронат в/м + Милдронат внутрь оказалось более эффективным.

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

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

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

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

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

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

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

Лечение Милдронатом оказывает влияние на все составляющие здоровья пациентов.

Заключение

Началом эпохи современных клинических исследований в неврологической практике можно назвать спонсированное фармацевтической промышленностью изучение дексатофана в клиниче-

ских исследованиях инсульта, проведенных в США. Обоснование этого исследования вывело на передний план принцип «один механизм – одно лекарство», управлявший разработкой лекарственных средств на протяжении десятилетий. Патрик Лайден в своей работе «Будущее фундаментальных научных исследований и инсульт: высокомерие и трансляционные исследования инсульта» (2011) писал: «...

теория «единственного механизма» насквозь пропитала трансляционную неврологию – настолько, что исследования плейотропных методов лечения были, в сущности, прекращены. Двенадцать лет спустя зрелищная «кончина» гасителя свободных радикалов КХУ-059 наконец и, надеемся, навсегда поставила крест на наивной идее о том, что лечение с применением единственной «волшебной пули» может превоз-

мочь широкое многообразие патологических процессов, параллельно протекающих при ишемии...».

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

Список литературы

1. Сергиенко И.В., Малахов В.В., Наумов В.Г. Антиангинальная и антиишемическая эффективность Милдроната в комплексном лечении больных ИБС со стабильной стенокардией // Атмосфера. Кардиология. 2005. №2. С. 43–45.
2. Митрохин В.Е. Миокардиальная цитопroteкция у больных стенокардией и хронической сердечной недостаточностью / В.Е. Митрохин // Фарматека: Международный медицинский журнал. 2003. №12. С. 109–111.
3. Шапошник И.И., Салашенко А.О. Эффективность лечения Милдронатом больных с сочетанием ишемической болезни сердца и дисциркуляторной энцефалопатии // Медичні перспективи. 2007. №3. С. 27–32.
4. Трошин В.Д., Густов А.В., Трошин О.В. Острые нарушения мозгового кровообращения. Н. Новгород: Изд-во НГМА, 2000. 438 с.
5. Трошин В.Д., Густов А.В., Смирнов А.А. Сосудистые заболевания нервной системы. Н. Новгород: Изд-во НГМА, 2006. С. 89–114.
6. Bird M.I., Munday I.J., Saggerson E.D., Clarke I.B. // Blochem J. 1985. 5. 323–330.
7. Суслина З.А., Федорова Т.Н., Максимова М.Ю. и др. Антиоксидантная терапия при ишемическом инсульте // Журнал неврологии и психиатрии. 2005. №100 (10). С. 34–38.
8. Глозман Ж.М. Количественная оценка данных нейропсихологического обследования. М.: Центр лечебной педагогики, 1999. 160 с.
9. Гусев Е.И., Скворцова В.И. Ишемия головного мозга. М.: Медицина, 2001. 328 с.
10. Белокопытова О.Н., Антипенко Е.А., Густов А.В., Абаренова В.А. // НМЖ 2007. №6. С. 163–167.
11. Дзяк Л.А., Голик В.А. Применение Милдроната при лечении больных дисциркуляторной энцефалопатией на фоне стенозирующего поражения магистральных артерий головы // Врачебное дело. 2003. №5, 6. С. 98–101.
12. Абезов Б.А., Раимкулов Б.Н., Митрохин Д.А., Нуржанова Р.Б., Есенбеков К.А., Есмуратов М.Е., Орсариева К.А., Кудайбергенова А.С. Состояние высших мозговых функций у больных с дисциркуляторной энцефалопатией при лечении Милдронатом // Медицина. 2004. №2. С. 78–81.
13. Щекотов В.В. Особенности когнитивной дисфункции и возможности ее коррекции у больных артериальной гипертонией, страдающих сахарным диабетом 1-го типа в сочетании с ортостатическими нарушениями/ В.В. Щекотов, Н.Л. Киселева // Материалы научной сессии академии. 2007. С. 22–24.
14. Суслина З.А., Максимова М.Ю., Кистенев Б.А., Федорова Т.Н., Ким Е.К. Антиоксидантная терапия у больных дисциркуляторной энцефалопатией, отягощенной сахарным диабетом типа 2 // Фарматека. 2005. №12. С. 68–71.
15. Дамулин И.В., Коберская Н.Н., Антоненко Л.М. Влияние Милдроната на когнитивные нарушения при дисциркуляторной энцефалопатии: клинко-электрофизиологическое исследование // Неврологический журнал. 2006. №1. С. 45–50.
16. Виничук С.М. Эффективность лечения Милдронатом больных ишемическим инсультом // Врачебное дело. 1991. №7. С. 77–79.
17. Суслина З.А., Максимова М.Ю., Кистенев Б.А., Федорова Т.Н. Нейропротекция при ишемическом инсульте: эффективность Милдроната // Фарматека. 2005. №13 (108).
18. Кабдрахманова Г.Б., Мавлюдова Н.М., Нуркеев А.К. и др. Влияние Милдроната на показатели перекисного окисления липидов и антиоксидантной защиты у больных ишемическим инсультом // Медицина. 2005. №10. С. 10–11.
19. Савченко А.Ю., Захарова Н.С. Милдронат в комплексной коррекции отдаленных последствий нарушений мозгового кровообращения и черепно-мозговых травм // Врач. 2007. №3. С. 85–87.
20. Шанько Ю.Г., Смеянович А.Ф. Механизмы патогенеза очаговых поражений головного мозга и использование Милдроната в комплексной противоишемической терапии // Медицинские новости. 2007. №3.
21. Шанько Ю.Г., Танин А.Л., Наледько А.Н., Пекарская И.С. Использование Милдроната в комплексной противоишемической терапии при черепно-мозговой травме // Здравоохранение. 2007. №5. С. 49–52.
22. Ветра А., Шефере М., Скарда И., Матвея Л., Калвиньш И. Положительный эффект применения Милдроната в ранней реабилитации неврологических больных // Вестник Латвийской АН. 2001. Т. 55, №2–3. С. 80–85.
23. Матвеева Т.В., Попова Н.А., Бабичева Н.Н., Хафизова И.Ф. Применение Милдроната в комплексной терапии рассеянного склероза. www.medlife.ru/2008/Tezis.doc; РКДЦ по рассеянному склерозу, Казань, Россия.

Впервые опубликовано в «Международном неврологическом журнале» №4 (30), 2012, стр. 120–129.

© Издательский дом Заславский

Новые рекомендации по лечению ревматоидного артрита (EULAR, 2013): место метотрексата



Насонов Е.Л., Каратеев Д.Е., Чичасова Н.В.
ФГБУ «Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой» РАМН,
г. Москва

Целью данной публикации является обзор современных данных, касающихся применения метотрексата (МТ), поскольку согласно рекомендациям EULAR именно «МТ следует рассматривать как основной компонент стратегии «первой линии» лечения активного РА». В контексте рекомендаций EULAR особое внимание уделено обсуждению применения МТ при раннем воспалительном (недифференцированном) артрите (НДА) и раннем РА, эффективность монотерапии МТ и комбинированной терапии, включающей, наряду с МТ, стандартные базисные противовоспалительные (БПВП) и генно-инженерные биологические (ГИБП) препараты, роль МТ в индукции и поддержании ремиссии, в том числе ремиссии без терапии ГИБП.

Сделаны выводы о необходимости применения МТ у всех пациентов с ранним РА и, вероятно, у пациентов с НДА при высоком риске трансформации болезни в РА. Раннее назначение подкожной формы МТ позволяет повысить эффективность терапии РА и должно стать обязательным компонентом «интенсивной» стратегии лечения РА, независимо от применения глюкокортикоидов, других стандартных БПВП и ГИБП. У пациентов с высокой активностью болезни, которым показано назначение высокой дозы МТ или различные схемы комбинированной терапии, целесообразно сразу начинать лечение не с таблетированной, а с инъекционной формы МТ.

В последнее десятилетие произошел прорыв в лечении ревматоидного артрита (РА), во многом

связанный с разработкой нового класса лекарственных средств – так называемых генно-инженерных биологических препаратов (ГИБП), специфически воздействующих на важнейшие звенья иммунопатогенеза этого заболевания [1–4]. К ним относятся ингибиторы фактора некроза опухоли α (ФНОα): этанерцепт (ЭТЦ), инфликсимаб (ИНФ), адалимумаб (АДА), голимумаб (ГЛМ) и цертолизумаб пэгол (ЦЗП); ингибитор рецепторов интерлейкина 6 (ИЛ6), тоцилизумаб (ТЦЗ); анти-В-клеточный препарат ритуксимаб (РТМ); блокатор активации Т-лимфоцитов абатацепт (АБЦ) [4, 5]. Однако совершенствование стратегии лечения РА с использованием не только ГИБП, но и стандартных базисных противовоспалительных препаратов (БПВП), в первую очередь ме-

тотрексата (МТ) [6, 7], остается в центре внимания современной ревматологии [8–10].

В обобщенном виде современная стратегия ведения пациентов с РА сформулирована в рамках концепции «Лечение до достижения цели» [11] и конкретизирована в первой (2010) и второй (2013) версиях рекомендаций по лечению РА, подготовленных группой экспертов Европейской антиревматической лиги (EULAR) [12, 13]. Эти подходы и система доказательств уже легли в основу рекомендаций многих национальных ревматологических ассоциаций, в том числе США [14], Канады [15] и России [16]. В нашей предыдущей публикации представлена общая характеристика основных положений новых рекомендаций EULAR (2013) и обсуждены некоторые нерешенные и дискусси-

Таблица 1. Общая характеристика исследований, включавших применение МТ при раннем РА

Источник (исследование)	Характеристика	Длительность за- болевания, годы	DAS28	HAQ
Van Dongen H. et al. [20] (PROMT)	РПКИ (1 год)			
	МТ (n=55)	0,9	3,0**	0,75
	ПЛ (n=55)	0,8	2,0**	0,75
Heimans L. et al. [22] (IMPROVED)	РПКИ (12 мес.)			
	МТ+ПРЕД (n=387)	0,3	3,0	
	А: МТ+СУЛЬФ+ГХ+ПРЕД (n=83)	0,4	3,6	
	Б: МТ+АДА (n=78)	0,4	3,6	
Villeneuve E. et al. [25] (EMPIRE)	РКИ (52 нед.)	0,7	4,22	Н. д.
	ПЛ+МТ (n=55)			
	МТ+ЭТЦ (n=55)			
De Jong P.H. et al. [23, 24] (tREACH)	РКИ (3 мес.)			
	МТ+СУЛЬФ+ГХ+ГК в/м (n=91)	0,5	4,81	0,98
	МТ+СУЛЬФ+ГХ+ГК п/о (n=93)	0,5	4,83	0,96
	МТ+ГК п/о (n=97)	0,5	4,78	1,06
Vermeer M. et al. [35, 36] (DREAM)	Открытое (T2T, 48 мес.)			
	МТ (n=534)	0,4	5,0	0,9
	при DAS28 \geq 2,6: МТ+СУЛЬФ при DAS28 \geq 2,6: МТ+ингибиторы ФНО α			
Bosello S. et al. [37]	Открытое (T2T, 24 мес.)			
	МТ (n=121) при DAS44 $>$ 2,4: МТ+ингибиторы ФНО α	0,6	3,0**	
Montecucco C. et al. [39]	Открытое рандомизированное (12 мес.)			
	МТ (n=110)	0,4	5,2	1,0
	МТ+ПРЕД (n=110)	0,4	5,0	1,1
Goekoop- Ruiterman Y.P.M. et al. [62] (BeSt)	Открытое (T2T, 10 лет)			
	МТ \rightarrow СУЛЬФ \rightarrow ПЕФ \rightarrow МТ+ИНФ (n=126)	0,6	4,5**	1,4
	МТ \rightarrow МТ+СУЛЬФ+ГХ+ПРЕД \rightarrow МТ+ИНФ (n=121)	0,6	4,5**	1,4
	МТ+СУЛЬФ+ГХ+ПРЕД \rightarrow МТ+ИНФ (n=121)	0,6	4,4**	1,4
Bakker M. et al. [38] (CAMERA-II)	МТ+ИНФ (n=128)	0,6	4,3**	1,3
	РПКИ (48 мес.)			
	ПЛ+МТ (n=119)	<1	5,5	
	ПРЕД+МТ (n=117)	<1	5,8	
Hertland M.L. et al. [59] (CIMESTRA)	РПКИ (2 года)			
	ПЛ+МТ (n=80)	0,3	5,5	0,9
	МТ+ЦсА (n=80)	0,4	5,3	1,0
Van Eijk I.C. et al. [26] (STREAM)	РКИ (24 мес.)			
	МТ, или СУЛЬФ, или ГХ (n=40; общая практика)	0,5	2,2**	0,7
	МТ+АДА (n=42; строгий контроль)	0,5	2,2**	0,5
St. Clair E.W. et al. [40] (ASPIRE)	РПКИ (2 года)			
	ПЛ+МТ (n=282)	0,9	6,7	1,5
	МТ+ИНФ 3 мг/кг (n=359)	0,8	6,6	1,5
	МТ+ИНФ 6 мг/кг (n=363)	0,9	6,7	1,5
Breedveld F.C. et al. [41] (PREMIER)	РПКИ (2 года)			
	ПЛ+МТ (n=257)	0,8	6,3	1,5
	ПЛ+АДА (n=274)	0,7	6,4	1,6
	МТ+АДА (n=268)	0,7	6,3	1,5
Detert J. et al. [45] (HIT-HARD)	РПКИ (12 мес.)			
	ПЛ+МТ (n=85)	0,13	6,3	1,3
	АДА+МТ (n=87), затем монотерапия	0,15	6,2	1,4
Westhovens R. et al. [51] (AGREE)	МТ РПКИ (24 мес.)			
	ПЛ+МТ (n=253)	0,56	6,2*	1,7
	АБЦ+МТ (n=256)	0,52	6,3*	1,7
Emery P. et al. [47] (COMET)	РПКИ (24 мес.)			
	МТ/МТ (n=99/94)	0,7	3,4	0,8
	МТ/ЭТЦ-МТ (n=90/88)	0,8	3,3	0,7
	ЭТЦ-МТ/МТ (n=111/108)	0,8	2,6	0,6
	ЭТЦ-МТ/ЭТЦ-МТ (n=111/108)	0,7	2,7	0,6

Kavanaugh A. et al. [44] (OPTIMA)	РПКИ (6 мес.)			
	ПЛ+МТ (n=517)	0,38	6,0*	1,5
	АДА+МТ (n=515)	0,33	6,0*	1,6
Yamanaka H. et al. [71] (HOPEFUL-1)	РПКИ (26 мес.)			
	ПЛ+МТ (n=163)	0,3	6,6	1,1
	АДА+МТ (n=170)	0,3	6,6	1,3
Soubrier M. et al. [70] (GUEPARD)	Открытое (T2T; 24 мес.)			
	МТ (n=32)	4,4	6,1	1,4
	МТ+АДА (n=33), затем монотерапия МТ (12–52 нед.; n=57)	4,4	6,3	1,69
Emery P. et al. [47] (GO-BEFORE)	РПКИ (6 мес.)			
	ПЛ+МТ (n=160)	2,9	6,2	1,5
	ГЛМ100+ПЛ (n=159)	4,1	6,3	1,6
	ГЛМ50+МТ (n=159)	3,5	6,3	1,5
	ГЛМ100+ПЛ (n=159)	3,6	6,3	1,5
Tak P.P. et al. [52] (IMAGE)	РПКИ (12 мес.)			
	ПЛ+МТ (n=252)	0,91	7,1	1,8
	РТМ500+МТ (n=252)	0,99	7,1	1,8
	РТМ1000+МТ (n=251)	0,92	7,0	1,7
Van Vollenhoven R.F. et al. [73] (SWEFOT)	РПКИ (12 мес.)			
	МТ+СУЛЬФ+ГХ (n=130)	0,5	4,8	1,3
	МТ+ИНФ (n=128)	0,5	4,9	1,3
Moreland L.W. et al. [50] (TEAR)	РПКИ (12 мес.)			
	ЭТЦ+МТ (n=244/159)	3,5	5,8/5,9	1,1/1,1
	МТ+СУЛЬФ+ГХ (n=132/76)	4,1	5,8/5,8	1,0/1,0
	МТ/МТ+ЭТЦ (n=255/166)	2,9	5,8/5,8	1,0/1,0
	МТ/МТ+СУЛЬФ+ГХ (n=124/75)	4,5	5,8/5,8	1,0/1,0
Horslev-Petersen K. et al. [67] (OPERA)	РПКИ (12 мес.)			
	ПЛ+МТ (n=91)	0,2	5,6	Н.д.
	АДА+МТ (n=89)	0,2	5,5	Н.д.
Leirisalo-Repo M. et al. [65] (NEO-RACo)	РПКИ (24 мес.)			
	ПЛ+МТ+СУЛЬФ+ГХ+ПРЕД (n=49)	0,3	5,6	0,9
	ИНФ+МТ+СУЛЬФ+ГХ+ПРЕД (n=50)	0,3	5,6	1,1
Nam J.R. et al. [68] (IDEA)	РПКИ (18 мес.)			
	МП в/в+МТ (n=57)	0,1	3,6	
	ИНФ+МТ (n=55)	0,1	4,1	
Den Uyl. D. et al. [69] (COBRA-light)	Открытое, рандомизированное (6 мес.)			
	МТ+СУЛЬФ+ПРЕД 60 мг (n=81)	0,5	5,6	1,36
	МТ+ПРЕД 30 мг (n=81)	0,5	5,4	1,37
Braun J. et al. [86]	РКИ (6 мес.)			
	МТ п/о (n=187)	0,4	6,3	1,38
	МТ п/к (n=188)	0,4	6,1	1,25

Примечание. T2T – Treat-to-Target (модификация терапии согласно стратегии «Лечение до достижения цели»), РКИ – рандомизированное контролируемое исследование, ПЛ – плацебо, ПРЕД – преднизолон, СУЛЬФ – сульфасалазин, ГХ – гидроксихлорохин, Н. д. – нет данных, ГК – глюкокортикоиды, в/м – внутримышечно, п/о – перорально, в/в – внутривенно, п/к – подкожно, ЛЕФ – лефлуномид. **PROMPT** – PRObable rheumatoid arthritis: Methotrexate versus Placebo Treatment; **IMPROVED** – Induction therapy with Methotrexate and Prednisolone in Rheumatoid Or Very Early arthritic Disease; **tREACH** – Treatment in the Rotterdam Early Arthritis Cohort; **DREAM** – Dutch Rheumatoid Arthritis Monitoring; **CAMERA-II** – Computer Assisted Management in Early Rheumatoid Arthritis; **ASPIRE** – Active Controlled Study of Patients Receiving Infliximab for Treatment of Rheumatoid Arthritis of Early Onset; **HOPEFUL-1** – Adalimumab, a Human anti-TNF monoclonal antibody, Outcome study for the Persistent Efficacy Under Allocation to treatment strategies in early RA; **IMAGE** – International study in Methotrexate naive subjects investigating Rituximab Efficacy; **BeST** (BeSt – голландский акроним для BeHandel-Strategiecn или «стратегии лечения»); **OPERA** – OPTimised treatment algorithm in Early Rheumatoid Arthritis; **CIMESTRA** – Ciclosporine, Methotrexate and intraarticular STeroid in early Rheumatoid Arthritis; **IDEA** – The Infliximab as InDuction Therapy in Early Rheumatoid Arthritis; **COMET** – COmbination of Methotrexate and ETanercept; **GUEPARD** (французский акроним GUErir la PolyArthrite Rhumatoide Debutante – Оуре early RA); **TEAR** – Treatment of Early Aggressive RA; Swefot – Swedish Pharmacotherapy; **EMPIRE** – The Etanercept and Methotrexate in Patients to Induce Remission in Early arthritis.* – DAS28-CRP, ** – DAS44.

онные проблемы фармакотерапии РА, требующие дальнейших исследований [17]. Целью данной публикации является обзор современных данных, касающихся применения МТ, поскольку согласно рекомендациям EULAR именно «МТ следует рассматривать как основной компонент стратегии «первой линии» лечения активного РА» (пункт 4).

Следует особо подчеркнуть, что не только разработка новых противоревматических препаратов, но и изменившаяся в целом парадигма лечения РА привели к существенному изменению требований к планированию протоколов клинических исследований [18, 19]. «Стратегические» исследования с «адаптивным дизайном», основанные на принципах «Лечение до достижения цели», ключевым компонентом которых является применение именно МТ (монотерапия или комбинированная терапия с другими БПВП и ГИБП), дополняют результаты, полученные в рандомизированных плацебоконтролируемых исследованиях (РПКИ) фазы III, и послужили основанием для дальнейшего совершенствования рекомендаций по лечению РА.

В контексте рекомендаций EULAR 2013 г. особое внимание

будет уделено обсуждению следующих аспектов применения МТ на ранней стадии заболевания:

- МТ при раннем воспалительном (недифференцированном) артрите (НДА) и раннем РА;
- эффективность монотерапии МТ и комбинированной терапии, включающей, наряду с МТ, стандартные БПВП и ГИБП;
- роль МТ в индукции и поддержании ремиссии, в том числе ремиссии без терапии ГИБП.

Базовые характеристики пациентов, включенных в соответствующие исследования, суммированы в табл. 1.

В рекомендациях отмечается, что «*после постановки диагноза РА лечение заболевания с использованием БПВП должно начинаться как можно раньше, при наличии клинически очевидного синовита по крайней мере одного сустава*» (пункт 1). При этом «*лечение должно быть направлено на достижение ремиссии или низкой активности*» (пункт 2). В связи с этим особый интерес представляют данные исследований, в которых изучалась эффективность МТ

при НДА [20–23], в аспекте как замедления прогрессирования НДА в РА (фактически речь идет о профилактике развития РА), так и возможности индуцировать ремиссию на самой ранней стадии воспалительного артрита (табл. 2).

Данные исследования PROMPT (PRObably rheumatoid arthritis: Methotrexate versus Placebo Treatment) свидетельствуют о том, что лечение МТ снижает риск прогрессирования «вероятного» РА в «достоверный» РА [20]. В исследование было включено 110 пациентов с НДА, которые соответствовали диагнозу «вероятного» РА по критериям Американской коллегии ревматологов (ACR) 1958 г. Часть пациентов получали МТ (стартовая доза 15 мг/нед.) с последующим увеличением дозы (максимальная доза 30 мг/нед.) при сохранении активности заболевания (значение индекса DAS>2,4), другие получали ПЛ. Через 12 мес. лечение было отменено, продолжительность наблюдения за пациентами составила 30 мес. Через 30 мес. РА развился у 30% пациентов в группе МТ и у 53% пациентов в группе ПЛ. Однако в группе ПЛ у всех пациентов развитие РА имело место в течение первого года наблюдения, а в группе

Таблица 2. Эффективность МТ при раннем воспалительном (недифференцированном) артрите

Источник (исследование)	Группы пациентов	Результаты
Van Dongen H. et al. [20] (PROMPT)	МТ (n=45) ПЛ (n=38)	Ремиссия (DAS44<1,6; 12 мес.) 27% vs 24% (p>0,05) АЦЦП-субтип 97% vs 63% (p<0,001)
Kudo-Tanaka E. et al. [21]	МТ (n=15) ПЛ (n=15)	Развитие РА 16,7% vs 77,8% (p<0,001)
Heimans L. et al. [22] (IMPROVED)	МТ+СУЛЬФ+ГХ+ПРЕД (n=83) МТ+АДА (n=78)	Ремиссия (DAS<1,6; 12 мес.) 25% vs 41% (p<0,01)
Van Eijk I.C. et al. [26] (STREAM)	МТ, или СУЛЬФ, или ГХ (n=40) (общая практика) МТ+АДА (n=42) (строгий контроль)	Ремиссия (DAS44 <1,6; 24 мес.) 12 мес. 54% vs 65% 24 мес. 66% vs 49% (p>0,05)
Villeneuve E. et al. [25] (EMPIRE)	МТ+ЭТЦ (n=55) МТ+ПЛ (n=55)	Ремиссия (52 нед.) 31% vs 29% (p=0,835)
De Jong P.H. et al. [23] (tREACH)	МТ+СУЛЬФ+ГХ+ГК в/м (n=91) МТ+СУЛЬФ+ГХ+ПРЕД п/о (n=93) МТ+ПРЕД п/о (n=97)	Ремиссия (DAS<1,6; 3 мес.) 44% vs 43% vs 31% (нд)

Примечание. АЦЦП – антитела к циклическому цитруллинированному пептиду.

МТ – только у половины пациентов ($p=0,04$), у остальных же – после прекращения приема препарата. При этом значимое прогрессирование деструкции суставов чаще наблюдалось в группе ПЛ, чем МТ ($p=0,046$). Среди пациентов, у которых выявлялись АЦЦП, достоверный РА развился у 93% пациентов, а в группе МТ – только у 67% пациентов ($p<0,001$). Таким образом, впервые установлено, что раннее назначение МТ позволяет снизить воспалительную активность, замедлить прогрессирование деструкции суставов и предотвратить развитие РА у пациентов с НДА при прогностически неблагоприятном АЦЦП-положительном субтипе заболевания.

Сходные данные получены Е. Kudo-Tanaka и соавт. [21]. Среди 30 пациентов с НДА, которым был назначен МТ (в сочетании с ГКС <10 мг/сут.), через 400 дней РА развился у 16,7% пациентов, а на фоне ПЛ – у 77,8% пациентов ($p<0,0001$).

Материалы исследования **IMPROVED** (Induction therapy with Methotrexate and Prednisolon in Rheumatoid Or Very Early arthritic Disease) [22] свидетельствуют о высокой эффективности МТ при НДА и раннем РА. В исследование вошли пациенты с ранним РА (<2 лет; критерии ACR 1987 г.) и пациенты с НДА (часть из них соответствовали критериям ACR 2010 г.). Все пациенты получали МТ (25 мг/нед.) в сочетании с ГКС (стартовая доза 60 мг/сут. с быстрой отменой по 7,5 мг/нед. в течение 7 нед., а затем по 7,5 мг/нед. – 4 мес.). Через 4 мес. клиническая ремиссия была достигнута у 61% пациентов с РА (критерии ACR/EULAR 2010 г.), у 58% с РА (критерии ACR 1987 г.) и 65% пациентов с НДА. Примечательно, что частота ремиссии была выше у АЦЦП-положительных (66%), чем у АЦЦП-негативных (51%) пациентов ($p<0,001$). Однако исходное значение индекса DAS28 было ниже у первых, чем у вторых (3,2 против 3,6; $p<0,001$). Частота развития ремиссии (критерии ACR/EULAR 2011 г.) была одинаковой как при РА (26%), так и при НДА

(24%; $p=0,45$). У 90% пациентов отсутствовали признаки деструкции суставов. Независимыми предикторами ремиссии были мужской пол, низкий суставной счет, значение индексов DAS28 и HAQ, низкий индекс массы тела и выявление АЦЦП. Эти данные в определенной степени совпадают с материалами исследования PROMPT, в котором отмечена более низкая эффективность монотерапии МТ при АЦЦП-негативном субтипе РА. Однако обращает на себя внимание высокая частота развития нежелательных реакций (НР) – 56%, причем тяжелых НР – у 3% пациентов, что, вероятнее всего, связано с приемом высоких доз ГКС.

В исследовании **TREACH** (Treatment in the Rotterdam Early Arthritis Cohort) сравнивали три схемы лечения пациентов с ранним воспалительным артритом: комбинированная терапия МТ, СУЛЬФ и ГКС в сочетании с внутримышечным введением ГКС, комбинированной терапии этими препаратами и перорально принимаемыми ГКС и монотерапии МТ с пероральным приемом ГКС [23, 24]. Через 3 мес. отмечена тенденция (статистически не достоверная) к более высокой эффективности комбинированной терапии, по сравнению с монотерапией МТ. Частота ремиссии ($DAS<1,6$) составила в сравниваемых группах 44; 41 и 34% ($p>0,05$). Кроме того, в группах, получавших комбинированную терапию, среднее значение DAS через 3 мес. было ниже (1,86 и 1,82), чем в группе монотерапии МТ ($p=0,021$ и $p=0,007$ соответственно). Однако через 12 мес. достоверных различий по динамике индекса DAS, HAQ и частоте ремиссии в сравниваемых группах отмечено не было ($p>0,05$) [24].

В исследовании **EMPIRE** (The Etanercept and Methotrexate in Patients to Induce Remission in Early arthritis) [25] сравнивалась эффективность комбинированной терапии МТ и ЭТЦ и монотерапии МТ у пациентов с ранним воспалительным артритом, имеющим маркеры неблагоприятного прогноза (РФ,

антитела к цитруллинированным белкам – АЦБ – или общий эпителин). Через 52 нед. развитие ремиссии (отсутствие болезненных и припухших суставов) отмечено у 32,5% пациентов, леченных ЭТЦ и МТ, и у 28,1% пациентов, получавших монотерапию МТ ($p=0,522$).

Однако в исследовании **STREAM** [26] не обнаружено достоверных различий в эффективности терапии у пациентов, получающих стандартные БПВП в рамках рутинной клинической практики, и пациентов, получавших контролируемую монотерапию МТ или комбинированную терапию МТ и АДА.

Примечательно, что раннее назначение других противовоспалительных препаратов (короткий курс в виде монотерапии), таких как ГКС [27–29] и ИНФ [30], не предотвращало прогрессирование НДА в РА, а эффект АБЦ [31] сходен с таковым у МТ (исследование ADJUST).

Несмотря на противоречивость результатов, в настоящее время МТ является единственным препаратом, на фоне лечения которым отмечено снижение риска развития и прогрессирования РА на самых ранних стадиях заболевания.

В соответствии с рекомендациями «у пациентов, не получавших БПВП (DMARD-naïve), независимо от назначения ГКС, следует применять монотерапию или комбинированную терапию стандартными БПВП» (пункт 6). Следует еще раз подчеркнуть, что во всех исследованиях, посвященных оценке эффективности фармакотерапии РА, единственным стандартным БПВП, с монотерапией которым сравнивалась эффективность других методов лечения раннего РА, являлся именно МТ. Другие стандартные БПВП – ЛЕФ и СУЛЬФ – рассматривают в качестве альтернативы МТ только у пациентов, имеющих противопоказания к назначению МТ (пункт 5). Однако контролируемые исследования, касающиеся эффективности моно- или комбинированной терапии ЛЕФ и СУЛЬФ при раннем РА в рамках

Таблица 3. Эффективность монотерапии и комбинированной терапии МТ по данным стратегических исследований при раннем РА

Источник (исследование)	Протокол (число больных)	Результаты	
		эффективность, %	динамика активности
Vermeer M. et al. [35] (DREAM)	(n=534) Монотерапия МТ при DAS28 \geq 2,6: МТ+СУЛЬФ при DAS28 \geq 2,6 МТ+ингибиторы ФНО α	Ремиссия (DAS28<2,6; 12 мес.) 59,3 – монотерапия МТ 22,6 – МТ+СУЛЬФ 5,7 – МТ+ингибиторы ФНО α	
Bosello S. et al. [37]	(n=121) Монотерапия МТ при DAS>2,4 МТ+ингибиторы ФНО α	Ремиссия (DAS28<2,6; 12 мес.) Ремиссия – 46,3 Монотерапия МТ – 60,3 МТ+ингибиторы ФНО α – 39,7	
Montecucco C. et al. [39]	МТ (n=110) МТ+ПРЕД (n=110)	Ремиссия (12 мес.) DAS28<2,6 27,8 vs 44,8 (p=0,02) SDAI 16 vs 30,8 (p=0,01)	
Bakker M. et al. [38] (CAMERA-II)	ПЛ+МТ (n=119) ПРЕД+МТ (n=117)	Ремиссия (48 мес.) DAS28<2,6 61 vs 72 (p=0,089) ACR20: 66 vs 70 (p=0,45) ACR50: 43 vs 56 (=0,037) ACR70: 26 vs 27 (p=0,82)	
Mottonen T. et al., Rantalaiho V. et al. [55–58] (FIN-RACo)	МТ+СУЛЬФ+ГХ+ГК СУЛЬФ+ГХ 2 года (n=195) 5 лет (n=160) 11 лет (n=138)	ACR: 37 vs 18 (p=0,003) DAS28: 68 vs 41 (p<0,001) ACR: 28 vs 22 (н.д.) ACR: 27 vs 19 (p=0,017)	DAS28: 2 vs 3,13 (p=0,005) DAS28: 2,28 vs 2,8 (p=0,048) DAS28: 2,5 vs 2,8 (нд)
Hertland M.L. et al. [59–61] (CIMESTRA)	МТ+ЦсА+в/с ГК (n=80) МТ+в/с ГК (n=80) 1 год 2 года 5 лет	ACR: 35 vs 28 (нд) ACR: 41 vs 35 (нд) ACR: 60 vs 52 (нд) DAS28: 80 vs 76 (нд)	DAS28: 2,1 vs 2,4 (нс) DAS28: 2,0 vs 2,2 DAS28: 1,84 vs 1,95
Goekoop-Ruiterman Y.P.M. et al.; Markusse I.M. et al. [62–64] (BeST)	МТ (последовательная) (n=126) МТ (step-up) (n=121) протокол COBRA (n=121) МТ+ИНФ (n=121) 1 год 10 лет	DAS44: 50 vs 46 vs 57 vs 56 (нд) Безлекарственная ремиссия: 14 vs 15 vs 15 vs 14 (нд)	
Leirisalo-Repo M. et al. [65]; Rantalaiho V. et al. [66] (NEO-RACo)	МТ+СУЛЬФ+ГХ+ПРЕД+в/с ГК (n=49) МТ+СУЛЬФ+ГХ+ПРЕД+в/с ГК+ИНФ (n=50) 2 года 5 лет	ACR: 66 vs 53 (нд) DAS28: 82 vs 83 (нд) ACR: 60 vs 61 (нд) DAS28: 84 vs 89 (нс)	

Horslev-Petersen K. et al. [67] (OPERA)	MT+АДА+в/с ГК (n=91) MT+в/с ГК+ПЛ (n=89)	Через 1 год ACR/EULAR (Boolean): 48 vs 30 (p=0,014) DAS28<3,2: 74 vs 49 (p=0,0008) DAS28<2,6: 74 vs 49 (p=0,001) SDAI<3,3: 57 vs 36 (p=0,007)	DAS28-СРБ: 2,0 vs 2,6 (p=0,009)
Nan J.R. et al. [68] (IDEA)	MT+ИНФ (n=55) MT+в/в МП (n=57)	Через 78 нед. DAS44: 47,7 vs 50 (нд) DAS28: 54,3 vs 65,3 (нд) ACR/EULAR: 15,7 vs 15,9 (нд) SDAI: 37,6 vs 49,4 (нд)	
Den Uyl. D. et al. [69] (COBRA-LIGHT)	MT+ПРЕД 60 мг+СУЛЬФ (n=81) MT+ПРЕД 30 мг (n=81)	Через 26 нед. DAS44: 49 vs 41 (нд) Ремиссия ACR/EULAR (Boolean): 16 vs 20% (нд)	DAS28: 1,62 vs 1,78 (нд.)
Moreland L.W. et al. [50] (TEAR)	MT+ЭТЦ (сразу) (n=244) MT+СУЛЬФ+ГХ (сразу) (n=132) MT→ЭТЦ (step-up) (n=255) MT→СУЛЬФ+ГХ (step-up) (n=124)	56,5 59,1 52,9 56,5 (p>0,05 во всех случаях)	

Примечание. ЦсА – циклоспорин А, в/с – внутрисуставной, нд – различия недостоверны.

стратегии «Лечение до достижения цели», отсутствуют. В то же время данные мета-анализов подтвердили эффективность монотерапии МТ при раннем РА и не выявили преимуществ комбинированной терапии МТ и другими стандартными БПВП по сравнению с монотерапией МТ [32–34]. Рассмотрим основные исследования, касающиеся доказательной базы этой рекомендации (табл. 3).

В открытое «стратегическое» исследование **DREAM** (Dutch Rheumatoid Arthritis Monitoring) [35, 36] вошли 534 пациента с очень ранним (в среднем 14 нед.) активным (индекс DAS28 в среднем 5,0) РА. Лечение начиналось с назначения МТ (15 мг/нед.) с быстрой эскалацией дозы до 25 мг/нед. При недостаточной эффективности монотерапии МТ (DAS28>2,6) в схему лечения последовательно включали СУЛЬФ (3000 мг/сут.), АДА и ИНФ на фоне продолжающейся терапии МТ. Через 6 мес. у 47% пациентов достигнута ремиссия (DAS28<2,6), низкая или умеренная активность имела место у 19,4 и 29,1% пациентов, а через 12 мес. – у 51; 14,7 и 24,9% соответственно. Через 6 мес. хороший эффект по критериям EULAR отмечен у 57,6% пациен-

тов, умеренный – у 28,3% пациентов, через 12 мес. – у 67,9 и 23,9% пациентов соответственно. Высокая активность через 6 мес. сохранялась только у 4,2% пациентов, а через 12 мес. – у 2,3%. Отсутствие эффекта в эти сроки отмечено у 14,1 и 8,2% больных соответственно. Ремиссия по критериям ACR/EULAR (2010) развилась у 32,0% пациентов через 6 мес. и у 46,4% через 12 мес. Среднее время до достижения ремиссии на фоне лечения было 25,3 нед. Клинически значимое прогрессирование деструкции суставов (модифицированный метод Шарпа/ванн дер Хейде) выявлено только у 26% пациентов. В целом развитие ремиссии имело место у 59,3% больных на фоне монотерапии МТ, у 22,6% получающих комбинированную терапию МТ и СУЛЬФ и 5,7% – МТ и ГИБП (5,3% – АДА, 0,4% – ИНФ). Через 3 года ремиссия (DAS28<2,6) имела место у 61,7% пациентов, по критериям ACR/EULAR – у 25,3% пациентов. Примечательно, что у 70,5% пациентов ремиссия имела место на фоне терапии МТ и СУЛЬФ, в том числе монотерапии МТ (43,1%), и только у 16,6% больных, получающих МТ+ингибиторы ФНОα. Низкие дозы ГК (<10 мг/сут.) получали

менее 6% пациентов.

В исследовании S. Bosello и соавт. [37], в которое были включены пациенты с ранним РА, проводилось лечение МТ (максимальная доза 20 мг/нед.) и, при необходимости (DAS44>2,4), комбинированная терапия МТ и ингибиторами ФНОα. Через 12 мес. ремиссии или низкой активности достигли 60,3% больных на монотерапии МТ (24,8% по критериям ACR/EULAR) и 39,7% на комбинированной терапии МТ и ингибиторами ФНОα. Единственным предиктором ремиссии явилось раннее начало терапии (<3 мес. от начала болезни).

В РПКИ **CAMERA-II** (Computer Assisted Management in Early Rheumatoid Arthritis) изучали «вклад» низких доз ГК (10 мг ПРЕД) в эффективность «интенсивной» стратегии терапии МТ при раннем РА [38]. В исследовании были включены пациенты с активным РА, которые были разделены на две группы: МТ+ПРЕД и МТ+ПЛ. Длительность исследования составила 2 года. Через год эффект (ACR20/50/70) имел место у 70/56/27% пациентов первой группы и у 66/43/26% пациентов второй группы (p>0,05).

Через 2 года различия в эффек-

Таблица 4. Эффективность комбинированной терапии ГИБП и МТ по сравнению с монотерапией МТ при раннем РА по данным РПКИ фазы III-IV

Источник (исследование)	Группы	Эффективность по DAS28, %		Эффект по ACR20/50/70,%	Ремиссия по критериям ACR/ EULAR	
		<2,6 (ремиссия)	<3,2 (низкая активность)		Boolean	SDAI
ИНФ						
St. Clair E.W. et al. [40] (ASPIRE)	ПЛ+МТ (n=240) ИНФ 3 мг+МТ (n=302) ИНФ 6 мг+МТ (n=300)	12 мес. 15,0 21,2 (p=0,065) 31,0 (p<0,001)		53,5/32,1/21,2 62,4/45,6/32,5 66,2/50,4/37,2		
АДА						
Breedveld F.C. et al. [41] (PREMIER)	ПЛ+МТ (n=257) АДА 40 мг (n=268) АДА 40 мг+МТ (n=268)	12 мес. 21 23 43 (p<0,001)		63/46/28 54/41/26 73/62/46		
Bejarano V. et al. [43] (PROWD)	ПЛ+МТ (n=73) АДА 40 мг+МТ (n=75)	36,1 48,0 (p=0,145)				
Kavanaugh A. et al. [44] (OPTIMA)	ПЛ+МТ (n=517) АДА 40 мг+МТ (n=515)	17 34 (p<0,001)	26 47 (p<0,001)	57/34/17 70/62/35		30 48
Detert J. et al. [45] (HIT-HARD)	ПЛ+МТ (n=85) АДА 40 мг+МТ (n=87)	29,5 47,9 (p=0,021)		67,6/47,7/26,8 79,0/63,8/48,0		
Takeuchi T. et al. [42] (HOPEFUL-1)	ПЛ+МТ (n=163) АДА 40 мг+МТ (n=163)	14,4 31,0	31,3 13,5	54,6/38,7/22,7 75,4/64,3/47,4		
Burmester G. et al. [46] (CONCERTO)	МТ 2,5 мг+АДА МТ 5 мг+АДА МТ 10 мг+АДА МТ 20 мг+АДА	28 32 37 45	43 44 57 69			11 22 28 30
ГЛМ						
Emery P. et al. [47] (GO-BEFORE)	ПЛ+МТ (n=160) ГЛМ 50 мг+МТ (n=159) ГЛМ 100 мг+МТ (n=159) ГЛМ 100 мг+ПЛ (n=159)	28,1 38,4 37,7 25,2 (p>0,05)		49,4/29,4/15,6 61,6/40,3/23,9 61,6/36,5/29 82/37,2/13,8		
ЭТЦ						
Emery P. et al. [48, 49] (COMET)	ПЛ+МТ (n=263) ЭТЦ 50 мг+МТ (n=256)	28 50 (p<0,001)	41 64 (p<0,0001)			
АБЦ						
Westhovens R. et al. [51] (AGREE)	ПЛ+МТ (n=253) АБЦ+МТ (n=256)	23,3 41,4 (p<0,001)		Н.д./42,3/27,2 Н.д./57,4/42,6		
РТМ						
Tak P.P. et al. [52] (IMAGE)	ПЛ+МТ (n=232) РТМ 500 мг+МТ (n=239) РТМ 1000 мг+МТ (n=244)	13 25 (p<0,001) 31 (p<0,001)	20 40 43	64/42/25 77/59/42 80/65/47		
ТЦЗ						
Burmester G.R. et al. [53] (FUNCTION)	ПЛ+МТ (n=287) ТЦЗ 4 мг+МТ (n=288) ТЦЗ 8 мг (n=292) ТЦЗ 8 мг+МТ (n=290)	15,0 31,9 38,7 44,8 (p<0,0001 по сравнению с монотерапией МТ во всех случаях)		65,2/43,2/25,4 73,6/47,9/34,7 70,2/47,6/30,1 74,5/56,9/38,6	10 16,7 14,2 18,4	16,4 22,6 22,6 28,5

тивности (ACR20/50) в сравниваемых группах отсутствовали, но эффект по ACR70 был выше в группе комбинированной терапии МТ+ГК (38%), чем МТ+ПЛ (19%; $p=0,002$). Частота ремиссии составила 72 и 61% ($p>0,05$), но на фоне МТ и ГК она развивалась быстрее (через 5 мес.), чем на фоне монотерапии МТ (через 11 мес.; $p<0,001$). Комбинированная терапия МТ+ГК в большей степени снижала скорость прогрессирования деструкции суставов, чем монотерапия МТ. Потребность в назначении ЦсА и ингибиторов ФНО α (16% против 42%; $p<0,001$), а также необходимость в переключении с перорального приема МТ на подкожное его введение (22% против 50%; $p<0,001$) была ниже у пациентов, получающих МТ и ГК, чем монотерапию МТ.

В исследование С. Montecusso и соавт. [39] вошло 220 пациентов с ранним РА (длительность <1 года), которые были разделены на две группы: 110 пациентов получали монотерапию МТ, еще 110 пациентов – МТ (максимально 25 мг/нед.) в сочетании с низкими дозами ПРЕД (12,5 мг/сут. в течение 2 нед., а затем 6 мг/сут.). Через 12 мес. низкая активность заболевания в целом по группе имела место у 77,9% пациентов независимо от применения ПРЕД: у 75,5% на монотерапии МТ и у 80,2% на фоне комбинированной терапии МТ и ПРЕД ($p=0,44$). Однако частота ремиссии ($\text{DAS28}<2,6$) была выше в группе пациентов, получавших МТ и ПРЕД (44,8%), по сравнению с монотерапией МТ (27,8%; $p=0,02$). Ремиссия по SDAI имела место в сравниваемых группах у 30,8 и 16% пациентов соответственно ($p=0,01$).

В рекомендациях констатируется, что «если при применении стратегии «первой линии» цель лечения не достигнута, при отсутствии факторов неблагоприятного прогноза следует использовать другую стратегию лечения стандартными БПВП, а при наличии факторов неблагоприятного прогноза следует рассмотреть возможность назначения ГИБП» (пункт 8).

Изучению сравнительной эффективности монотерапии МТ и комбинированной терапии МТ и ГИБП при раннем РА посвящено несколько широкомасштабных РПКИ фазы III (табл. 4). Критериями включения пациентов были длительность РА <2 лет, $\text{DAS28}>3,2$, увеличение СОЭ и/или уровня С-реактивного белка (СРБ), обнаружение ревматоидного фактора (РФ) и/или АЦЦП или эрозий при рентгенологическом исследовании суставов, отсутствие приема МТ и других стандартных БПВП. Во всех протоколах лечение МТ начинали с дозы 7,5 мг/нед. с быстрой (в течение 8 нед.) эскалацией дозы до 20 мг/нед.

В многоцентровом международном РПКИ **ASPIRE** (Active Controlled Study of Patients Receiving Infliximab for Treatment of Rheumatoid Arthritis of Early Onset) [40] пациенты с ранним РА были рандомизированы в одну из трех групп: ИНФ 3 мг/кг в сочетании с МТ, ИНФ 6 мг/кг+МТ и ПЛ+МТ. У пациентов, получавших ИНФ в дозе 6 мг/кг, отмечалась более высокая частота ремиссий ($p<0,001$), в то время как при применении ИНФ в дозе 3 мг/кг различия с монотерапией МТ были статистически не достоверны ($p=0,065$).

В РПКИ **PREMIER** [41] у пациентов с ранним РА сравнивалась эффективность монотерапии АДА (40 мг 1 раз в 2 нед.), монотерапии МТ (7,5–20 мг в неделю) и комбинированной терапии АДА и МТ. Ремиссия через 1 год отмечена у 43% пациентов, получавших комбинированную терапию АДА+МТ, у 23% на монотерапии АДА и у 21% на монотерапии МТ, а через 2 года – у 49, 25 и 25% пациентов соответственно. Комбинированная терапия АДА и МТ была эффективнее монотерапии АДА и монотерапии МТ ($p<0,001$), в то время как эффективность монотерапии АДА и монотерапии МТ не различались ($p>0,05$).

В исследовании **HOPEFUL-1** (Adalimumab, a Human anti-TNF monoclonal antibody, Outcome study for the Persistent Efficacy Under aL-

location to treatment strategies in early RA) пациенты получали комбинированную терапию АДА и МТ или монотерапию МТ [42]. Особенностью протокола являлось применение очень низкой дозы МТ (6–8 мг/нед.). Эффективность комбинированной терапии АДА и МТ была достоверно выше, чем монотерапии МТ, по всем параметрам эффективности терапии, включая частоту ремиссии по DAS28-COЭ , DAS28-СРБ , SDAI и CDAI.

Исследование **GO-BEFORE** – многоцентровое РПКИ, в котором изучалась эффективность комбинированной терапии ГЛМ и МТ у пациентов с ранним РА, не получавших ранее МТ [47]. Пациенты были рандомизированы на 4 группы: МТ+ПЛ (группа 1), ГЛМ 100 мг+ПЛ (группа 2), ГЛМ 50 мг+МТ (группа 3) и ГЛМ 100 мг+МТ (группа 4). ГЛМ назначали 1 раз в 4 нед., подкожно, средняя доза МТ составила 20 мг. Через 24 нед. эффективность терапии (ACR50) в группе 1 (29,4%) не отличалась от групп 3 и 4 (38,4%; $p=0,053$). Различий в эффективности между монотерапией МТ и ГЛМ не выявлено: эффект по ACR50 имел место у 29,4 и 33,1% пациентов соответственно ($p>0,05$). Отмечена тенденция к более высокой эффективности комбинированной терапии ГЛМ 50 мг (61,6%) и ГЛМ 100 мг (61,6%) в комбинации с МТ по сравнению с монотерапией МТ (49,4%; $p=0,028$).

В исследовании **AGREE** [49] установлено, что комбинированная терапия АБЦ+МТ превосходит по эффективности монотерапию МТ, в том числе по частоте развития ремиссии по критериям EULAR, эффекту по критериям ACR и значимому улучшению индекса HAQ. Через 2 года число пациентов, достигших ремиссии ($\text{DAS28}<2,6$), увеличилось по сравнению с первым годом с 26,9 до 44,5%, с низкой активностью ($\text{DAS28}<3,2$) – с 43,2 до 60,4%, а с эффектом по ACR70 – с 31,7 до 49,8%.

Изучению эффективности РТМ при раннем РА посвящено РПКИ **IMAGE** (International study in Methotrexate naïve subjects investiGating

Rituximab Efficacy) [52]. Пациенты были рандомизированы на три группы: МТ+ПЛ, РТМ500+МТ и РТМ1000+МТ. Через 52 нед. эффективность терапии в группах пациентов, получавших РТМ, была достоверно выше, чем в группе монотерапии МТ, по всем основным клиническим параметрам. Анализ результатов двухлетнего наблюдения свидетельствует о длительном сохранении и нарастании эффективности комбинированной терапии РТМ и МТ по сравнению с монотерапией МТ.

В РПКИ **FUNCTION** включено 1157 пациентов с ранним РА, которые были рандомизированы на 4 группы: комбинированная терапия ТЦЗ 8 мг/кг+МТ, монотерапия ТЦЗ 8 мг/кг, комбинированная терапия ТЦЗ 4 мг/кг+МТ и монотерапия МТ [53]. Установлено, что комбинированная терапия ТЦЗ в дозах 8 и 4 мг/кг с МТ эффективнее монотерапии МТ по всем анализируемым параметрам эффективности.

Таким образом, более высокая эффективность комбинированной терапии МТ и ГИБП по сравнению с монотерапией МТ не вызывает сомнения. В то же время, по данным мета-анализа [54] 15 РПКИ, включавших 4200 пациентов, посвященного сравнению эффективности комбинированной терапии МТ и стандартными БПВП и МТ и ГИБП (ИНФ, АДА, ЭТЦ) при раннем РА (длительность <3 лет), оказалось, что по ACR20/50/70 эти варианты лечения в одинаковой степени превосходят по эффективности монотерапию МТ отношение шансов (ОШ) 3,08 [95% доверительный интервал (ДИ) 0,91–10,43] – при использовании комбинации МТ и БПВП и ОШ 8,61 (95% ДИ 3,55–20,86) – при лечении ингибитором ФНОα в сочетании с МТ. Отмечено замедление рентгенологического прогрессирования деструкции суставов через год у больных РА как при сочетанном применении МТ и стандартных БПВП, так и при лечении ингибиторами ФНОα в комбинации с МТ по сравнению с монотерапией МТ: –1,2% (95% ДИ от –1,36 до –1,01%) и –0,84% (95% ДИ

от –1,23 до –0,45%) соответственно. Данные о сходной эффективности комбинированной терапии МТ и стандартными БПВП и МТ+ГИБП или монотерапии МТ в комбинации с ГК при очень раннем РА подтверждены в серии недавних исследований (см. табл. 3).

В «стратегическое» исследование **BeST** (BeSt – голландский акроним для Behandel-Strategieën, или «стратегии лечения») было включено 508 пациентов с ранним (медиана времени от установления диагноза до включения в исследование составляла 2 нед.) активным РА [62]. Больные были разделены на 4 группы: 1-я – последовательная монотерапия МТ затем СУЛЬФ, затем ЛЕФ и ИНФ в комбинации с МТ; 2-я – «step-up» комбинированная терапия МТ, затем СУЛЬФ, ГК, ПРЕД и ИНФ и МТ; 3-я – комбинированная терапия МТ, СУЛЬФ, ГК и ПРЕД (протокол COBRA); 4-я – индукционная терапия МТ и ИНФ. Через 1 год число пациентов, у которых достигался адекватный клинический эффект (счет DAΘ44 †2,4), было больше в 3-й (71%) и 4-й (74%) группах по сравнению с 1-й (53%) и 2-й (64%) группами (1-я группа по сравнению с 3-й – $p=0,004$; 1-я по сравнению с 4-й – $p=0,001$). Однако уже через 2 года лечения низкая активность ($DAS44<2,4$) была достигнута в группах 1–4 с одинаковой частотой: соответственно у 75; 81; 78 и 82% пациентов ($p>0,05$) [63]. Через 10 лет наблюдения у 53% пациентов имела место ремиссия, а у 15% – безлекарственная ремиссия. При этом достоверных различий в отношении клинической эффективности лечения в зависимости от первоначальной стратегии фармакотерапии не отмечено [64].

В многоцентровом РПКИ **NEO-RACo** [65, 66] сравнивалась эффективность «тройной» терапии МТ (25 мг/нед.), СУЛЬФ (2 г/сут.), ГК (35 мг/кг/сут.) и ИНФ (3 мг/кг) с комбинированной терапией МТ СУЛЬФ, ГК и ПЛ. Через 24 мес. частота ремиссии составила в 1-й группе 70%, а во 2-й группе – 54% ($p=0,08$), а длительная ремиссия имела место у 31 и 40% пациентов

соответственно ($p=0,4$). Прогрессирование деструкции суставов (счет Шарпа) было немного ниже в 1-й группе (–0,2), чем во 2-й (+1,4; $p=0,05$).

Исследование **OPERA** (Optimised treatment algorithm in Early Rheumatoid Arthritis) [67] было посвящено изучению эффективности комбинированной терапии АДА+МТ по сравнению с монотерапией МТ у пациентов с ранним РА, не получавших БПВП. В исследование были включены пациенты с очень ранним (<6 мес.) РА, которые были рандомизированы на две группы: МТ+ПЛ и МТ+АДА. У пациентов, получавших монотерапию МТ, допускалось добавление СУЛЬФ и ГК в стандартных дозах при $DAS28>3,2$ через 3 мес. Особенностью протокола была возможность проведения внутрисуставных инъекций триамцинолона в припухшие суставы (максимально 4 сустава и не более 4 мл за визит). Ранее, по данным той же группы авторов (исследование **CIMESTRA** – Ciclesporine, MEthotrexate and intraarticular STerroid in early Rheumatoid Arthritis), у пациентов с ранним РА агрессивная монотерапия МТ в комбинации с внутрисуставным введением триамцинолона позволяет эффективно контролировать активность заболевания и тормозит прогрессирование деструкции суставов в течение 5 лет наблюдения [59–61] (см. табл. 3). Через 12 мес. частота развития низкой активности ($DAS<3,2$) в сравниваемых группах достоверно не различалась и составила соответственно 81 и 84% ($p>0,05$). Однако частота ремиссии ($DAS28<2,6$, $SDAI<3,3$ и по критериям ACR/EULAR) была достоверно выше в группе комбинированной терапии АДА+МТ, чем монотерапии МТ, и составила 49% против 74% ($p<0,0011$), 40% против 63% ($p=0,0028$) и 31% против 48% ($p=0,02$).

В 78-недельном многоцентровом РПКИ **IDEA** (The Infliximab as InDuction Therapy in Early Rheumatoid Arthritis) [68] пациенты были рандомизированы на две

Таблица 5. Эффективность «раннего» и «отсроченного» назначения ГИБП и стандартных БПВП у пациентов, получающих терапию МТ

Исследование (источник)	Группы	Ремиссия (DAS28<2,6), %
Emery P. et al. [48, 49] (COMET)	Первый этап:	1 год:
	ЭТЦ+МТ (n=263)	50
	ПЛ+МТ (n=256)	28
	Второй этап:	2 года:
	ЭТЦ-МТ/ЭТЦ-МТ (n=108)	57
	ЭТЦ-МТ/ЭТЦ (n=108)	50
	МТ/ЭТЦ (n=88)	58
Soubrier M. et al. [70] (GUEPARD)	МТ/МТ (n=94)	35
	Первый этап:	12 нед.:
	АДА+МТ	36,4
	ПЛ+МТ	12,5
	Второй этап:	52 нед.:
Takeuchi T. et al. [42]; Yamanaka H. et al. [71] (HOPEFUL-1)	АДА-МТ/ДДА-МТ	37,7
	ПЛ-МТ/АДА-МТ	39,4
	Первый этап:	26 нед.:
	АДА+МТ (n=163)	31
	ПЛ+АДА (n=163)	14,4
	Второй этап:	52 нед.:
	АДА-МТ/АДА-МТ	37,7
	ПЛ+МТ/АДА+МТ	37,4

Таблица 6. Сравнение эффективности комбинированной терапии БПВП и ГИБП у пациентов, получающих терапию МТ, в исследовании TEAR [50]

Группы	Значения DAS28		Ремиссия (DAS28<2,6), %*
	исходно	102 нед.*	
ЭТЦ+МТ (n=244)	5,8±1,1	3,0±1,4	56
МТ+СУЛЬФ+ГХ (n=132)	5,8±1,1	2,9±1,5	59
МТ/МТ+ЭТЦ (n=255)	5,8±1,1	3,0±1,4	52,9
МТ/МТ+СУЛЬФ+ГХ (n=124)	5,8±1,1	2,8±1,3	56,5

Примечание. * – $p>0,05$ во всех случаях.

группы: 57 получали МТ+ИНФ (3 мг/кг по стандартной схеме) и 55 пациентов – МТ и одну внутривенную инфузию 250 мг метилпреднизолона (МП). Если через 6 нед. эффективность комбинированной терапии МТ+ИНФ была выше, чем МТ+МП (DAS44 ремиссия 18,3% против 7,1%; $p=0,09$), то уже через 14 нед. (31% против 34,8% соответственно; $p=0,161$) и в конце исследования, через 78 нед. (50% против 47,7% соответственно; $p=0,7$), эти различия отсутствовали. Сходные данные при использовании для оценки эффективности терапии других критериев ремиссии (DAS28, SDAI, ACR/EULAR), а также индексы HAQ и RAQoL. Обращает на себя внимание тот факт, что в группе пациентов, получав-

ших ИНФ, у 25% отмечена стойкая ремиссия, позволившая отменить этот ингибитор ФНОα.

Принципиальное значение имеют данные нескольких РКИ и «стратегических» исследований, свидетельствующих о том, что «step-up» терапия (пошаговая интенсификация лечения) МТ и стандартными БПВП или ГИБП при недостаточной эффективности монотерапии МТ столь же эффективна, как и комбинированная терапия МТ и ГИБП начиная с дебюта болезни (табл. 5, 6).

В многоцентровое международное РПКИ COMET (COMbination of METHotrexate and etanercept) [48, 49] включены пациенты с ранним активным (92% DAS28>5,1) РА, не получавших МТ. Исследование со-

стояло из двух этапов. На первом этапе пациенты были рандомизированы на две группы. В первую вошли пациенты, получавшие ЭТЦ (50 мг/нед.) и МТ (стартовая доза 7,5 мг/нед.), а во вторую – только МТ. В зависимости от эффекта (число болезненных – ЧБС – и припухших – ЧПС – суставов) доза МТ в обеих группах увеличивалась до 20 мг/нед. в течение 8 нед. Продолжительность этой фазы исследования составила 52 нед. К окончанию первой фазы исследования ремиссия имела место у 50% пациентов, получавших комбинированную терапию ЭТЦ+МТ, и у 28% пациентов, получавших монотерапию МТ ($p<0,0001$), а низкая активность – соответственно у 64 и 41% пациентов ($p<0,001$). Хороший/

умеренный ответ по критериям EULAR имел место у 94% получавших комбинированную терапию и 80% пациентов, получавших монотерапию ($p<0,001$). Среди пациентов, получавших комбинированную терапию, у которых имел место хороший/умеренный ответ по критериям EULAR к 12-й неделе, у 94% эффект сохранялся и через 24 нед. При этом среди пациентов, не ответивших на комбинированную терапию через 12 нед., у 54% развился хороший/умеренный эффект по критериям EULAR через 24 нед., а у 27% – клиническая ремиссия. Среди пациентов с высокой активностью отсутствие рентгенологического прогрессирования имело место у 80% в группе комбинированной терапии и у 59% получавших монотерапию МТ ($p<0,0001$). На втором этапе исследования пациенты были разделены на 4 группы. Пациенты группы I продолжали получать комбинированную терапию ЭТЦ и МТ (ЭТЦ–МТ/ЭТЦ–МТ); пациенты группы II получали монотерапию ЭТЦ вместо комбинированной терапии ЭТЦ и МТ (ЭТЦ–МТ/ЭТЦ); пациенты группы III – комбинированную терапию ЭТЦ и МТ вместо монотерапии МТ (МТ/ЭТЦ–МТ); пациенты группы IV продолжали получать монотерапию МТ (МТ/МТ). Через 2 года частота ремиссии ($\text{DAS28}<2,6$) была выше у пациентов групп I (ЭТЦ–МТ/ЭТЦ–МТ) и III (МТ/ЭТЦ–МТ), чем в группе IV (МТ/МТ); $p<0,01$. Однако достоверных различий в отношении эффективности между пациентами с ранним (ЭТЦ–МТ/ЭТЦ–МТ) и отсроченным (МТ/ЭТЦ–МТ) назначением ЭТЦ не отмечено. Число пациентов, у которых имели место все три компонента ремиссии ($\text{DAS28}<2,6$, отсутствие рентгенографического прогрессирования деструкции суставов и нормальные значения индекса HAQ), было сходным в первых трех группах (39; 32 и 36% соответственно) и выше, чем у пациентов, получавших монотерапию МТ (18%).

Сходные данные были получены в исследовании **GUEPARD**

(французский акроним **GU**erir la **Poly**Arthrite **Rhumatoide Debutante** – Cure early RA) [70]. Пациенты с ранним активным РА (длительность заболевания ≤ 6 мес., $\text{DAS28}\geq 5,1$) были рандомизированы на две группы: монотерапия МТ и комбинированная терапия МТ+АДА. При недостаточной эффективности монотерапии МТ (максимальная доза 20 мг/нед.) пациентам назначали АДА. Через 12 нед. эффективность терапии в группе пациентов, получавших комбинированную терапию АДА+МТ, была достоверно выше, чем у пациентов, получавших монотерапию МТ. Однако через 52 нед. эти различия нивелировались. Не отмечено статистически значимых различий между группами и по динамике деструкции суставов.

В РПКИ **HOPEFUL-1** после завершения первой фазы исследования [42] все пациенты продолжали получать комбинированную терапию МТ+АДА в течение последующих 26 нед. [71]. Различий по эффективности между пациентами, получавшими «раннюю» и «отсроченную» терапию АДА на фоне МТ, не выявлено.

Особый интерес представляет РКИ **TEAR** (Treatment of Early Aggressive RA), целью которого было сравнение эффективности «тройной» терапии стандартными БПВП (МТ+СУЛЬФ+ГХ) и комбинированной терапии ЭТЦ+МТ у пациентов с ранним РА [50] (см. табл. 6). Пациенты с ранним (3,6 мес.) активным РА были рандомизированы на 4 группы: МТ+ЭТЦ; тройная терапия БПВП; эскалационная терапия (МТ, затем ЭТЦ) и эскалационная терапия (МТ, затем тройная терапия стандартными БПВП). Интенсификация лечения проводилась в тех случаях, когда через 6 мес. монотерапии МТ индекс DAS28 был $>3,2$. Через 2 года статистически достоверных различий в отношении эффективности терапии в сравниваемых группах выявлено не было. Только скорость развития эффекта была выше у пациентов, получавших вначале МТ+ЭТЦ

или МТ и тройную терапию БПВП ($p<0,0001$ в обоих случаях). Раннее назначение комбинированной терапии ЭТЦ+МТ ассоциировалось с более выраженным подавлением прогрессирования деструкции суставов по сравнению с комбинированной терапией МТ и стандартными БПВП ($p=0,018$), независимо от времени назначения (раннее или отсроченное) препаратов. При более детальном анализе полученных данных оказалось, что примерно 30% пациентов, включенных в исследование, хорошо отвечают на монотерапию МТ и не нуждаются в эскалации терапии. Принципиальное значение имеет тот факт, что эффективность терапии через 104 нед. у пациентов, ответивших на монотерапию МТ была сходной с таковой у пациентов, получавших тройную терапию МТ+СУЛЬФ+ГХ или МТ+ЭТЦ [72].

Представляет интерес РКИ **Swefot** (Swedish Pharmacotherapy), целью которого было сравнить эффективность комбинированной терапии МТ+СУЛЬФ+ГХ и комбинированной терапии МТ+ИНФ у пациентов с ранним РА с недостаточным эффектом монотерапии МТ [73, 74]. В исследование вошли пациенты с ранним РА (длительность заболевания <1 года), которым был назначен МТ (доза до 20 мг/нед.). Через 3–4 мес. пациенты, достигшие низкой активности РА ($\text{DAS28}>3,2$), были рандомизированы на две группы: СУЛЬФ 2 г/сут. и ГХ 400 мг/сут. (группа А) и ИНФ 3 мг/кг (группа Б). Через 12 мес. эффективность терапии в группе Б была достоверно выше, чем в группе А. Эффект по ACR20 имел место у 42 и 28% больных ($p=0,02$), по ACR50 – у 48 и 34% ($p=0,02$), по ACR70 – у 28 и 15% пациентов ($p=0,01$) соответственно. При этом хороший эффект по критериям EULAR отмечен у 47% пациентов, получавших МТ+ИНФ, и только у 32% больных, леченных МТ и стандартными БПВП ($p=0,01$), а хороший/умеренный эффект – у 71 и 51% пациентов соответственно ($p=0,02$). Однако через 2 года наблюдения достовер-

ных различий эффективности в сравниваемых группах отмечено не было. Число пациентов с хорошим эффектом терапии по критериям EULAR в группе А через 18 мес. составило 29%, а через 24 мес. – 31%, в группе В – 38 и 40% ($p>0,05$). Несмотря на отсутствие достоверных клинических различий в эффективности, выраженность деструкции суставов была существенно ниже у пациентов, получавших ИНФ (4,0), чем БПВП (7,23; $p=0,009$).

С нашей точки зрения, в рекомендации 8 отсутствует важный раздел, касающийся **оптимизации терапии МТ с использованием подкожной формы препарата** [6, 75]. Установлено, что биодоступность инъекционно вводимого МТ выше, чем таблетированного, особенно при назначении рекомендуемых высоких доз МТ и их быстрой эскалации [76–79]. Например, при использовании дозы МТ 25 мг/нед. при приеме таблеток его биодоступность составляет 0,64 от таковой при парентеральном введении [75]. Данные клинических исследований свидетельствуют о более высокой эффективности и меньшей токсичности инъекционной формы МТ по сравнению с таблетированным МТ [80–92]. Рассмотрим материалы некоторых из них.

R.K. Moitra и соавт. [80] проанализировали результаты парентерального применения МТ у 102 пациентов, которые ранее получали таблетированный МТ в течение 30,3 мес. (от 3 до 135 мес.). В группе пациентов (44%), у которых парентеральное назначение МТ было связано с недостаточной эффективностью его таблетированной формы, у 47,7% отмечено нарастание клинического эффекта и снижение СОЭ. У пациентов, которым МТ был назначен парентерально из-за плохой переносимости (28,7%), у 72,4% отмечено исчезновение НР.

Принципиальное значение имеют данные многоцентрового РПКИ, в которое было включено 384 пациента с активным (средний индекс DAS28 $>6,0$) ранним (2,0–3,5 мес.) РА, не получавших ранее МТ [86]. Больные были разделены

на две группы. В первую группу вошли пациенты, которым был назначен перорально МТ (15 мг/нед.), во вторую – подкожно МТ (15 мг/нед.). Через 16 нед. пациентам с неэффективностью таблетированного МТ (отсутствие эффекта по ACR20) назначали МТ подкожно в той же дозе (15 мг/нед.), а пациентам, не ответившим на подкожное введение МТ, увеличивали дозу препарата до 20 мг/нед. Установлено, что вводимый подкожно МТ более эффективен, чем таблетированная форма препарата. Через 24 нед. эффект по ACR20 отмечен у 78% пациентов, получавших МТ подкожно, и у 70% принимавших таблетированную форму ($p<0,05$), а по ACR70 – у 41 и 33% пациентов соответственно ($p<0,05$). Различия в эффективности подкожной и таблетированной форм МТ были достоверны уже через 16 нед. (85% против 78%; $p<0,05$). Через 16 нед. только 52 (14%) пациента были расценены как не ответившие на терапию подкожно вводимым МТ. Эффект по ACR20 отмечен у 30% пациентов, принимавших МТ перорально (15 мг/нед.), после «переключения» на подкожное его введение (также 15 мг/нед.). Увеличение дозы подкожно вводимого МТ с 15 до 20 мг/нед. позволило добиться эффекта по ACR20 у 23% пациентов, у которых отсутствовал эффект при приеме таблетированного МТ.

Эффективность «переключения» с перорального приема на подкожное введение МТ подтверждена в исследовании CAMERA [87]. Напомним, что CAMERA представляет собой двухлетнее рандомизированное открытое проспективное исследование, план которого соответствовал стратегии «Лечение до достижения цели», а именно – назначение МТ перорально (7,5 мг/нед.) с быстрой эскалацией дозы (по 5 мг/нед.) до достижения клинической ремиссии или максимальной дозы (30 мг/нед.). Ремиссия определялась при ЧПС=0, и наличии двух из следующих критериев: ЧБС<5, СОЭ<20 мм/ч, ВАШ<20 мм. Если на фоне приема максимально

переносимой дозы перорального МТ не удавалось достигнуть ремиссии, пациентам назначался МТ подкожно в той же дозе. Среди 151 пациента, включенного в исследование, 57 нуждались в назначении подкожной формы МТ (в 21 случае в связи с НР, в 35 случаях – из-за недостаточной эффективности). До назначения подкожной формы МТ значение индекса DAS28 в целом по группе составило 3,9, ЧБС – 4, ЧПС – 4, средняя доза перорально принимаемого МТ – 28 мг/нед. Через 1 мес. после «переключения» с таблетированной формы МТ на подкожную у пациентов отмечено снижение индекса DAS28 (в среднем на 0,3 единицы; $p<0,05$). Это не зависело от того, назначался ли МТ подкожно из-за НР или из-за недостаточной эффективности таблетированного МТ. Индекс DAS28 продолжал снижаться на 0,5 единицы в течение последующих 4 мес. лечения ($p<0,01$). При этом у 63% пациентов этот эффект был более выражен, чем в предшествующий период на фоне приема таблетированного МТ. Примечательно, что при неэффективности подкожной формы МТ назначение ЦсА не приводило к достоверной положительной динамике активности заболевания.

В. Nameed и соавт. [85] наблюдали две группы пациентов с РА. В первую вошли 40 пациентов (32 – положительные по РФ, у 15 из них выявлялись эрозии в суставах), у которых на фоне приема таблетированного МТ сохранялась активность РА. При назначении МТ подкожно в той же дозе у пациентов наблюдалось достоверное снижение активности РА ($p<0,006$). Во вторую группу вошли 68 пациентов (48 серопозитивных по РФ, 28 – с эрозиями в суставах), у которых на фоне приема таблетированного МТ развились гастроэнтерологические НР. При «переключении» на подкожное введение МТ отмечено выраженное снижение индекса DAS28 (с 4,1 до 3,0; $p=0,0001$) при отсутствии гастроэнтерологических НР. Развитие ремиссии отмечено у 15 из 108 пациентов.

Таблица 7. Сравнительная эффективность монотерапии МТ и ГИБП

Источник (исследование)	Протокол	Результаты
Bathon J.M. et al. [100]; Genovese M.C. et al. [101] (ERA)	ПЛ+ЭТЦ (25 мг 2 раза в неделю) ПЛ+МТ (средняя доза 19 мг/нед.)	ACR20: 72% vs 59% ACR50: 49% vs 42% ACR70: 29% vs 24% ($p>0,05$ во всех случаях)
Breedveld F.C. et al. [41] (PREMIER)	ПЛ+МТ ПЛ+АДА	DAS28<2,6: 21% vs 23% ACR20: 63% vs 54% ACR50: 46% vs 41% ACR70: 28% vs 26% ($p>0,05$ во всех случаях)
Emery P. et al. [47] (GO-BEFORE)	ПЛ+МТ ПЛ+ГЛМ	DAS28<2,6: 28,1% vs 25,2% ACR20: 49% vs 82% ACR50: 29% vs 37,1% ACR70: 15,6% vs 13,8% ($p>0,005$ во всех случаях)
Jones G. et al. [113] (AMBITION)	ПЛ+ТЦЗ 8 мг ПЛ+МТ	DAS28: 34% vs 12% ACR20: 70% vs 53% ACR50: 44% vs 34% ACR70: 28% vs 12%
Burmester G.R. et al. [53] (FUNCTION)	ПЛ+ТЦЗ 8 мг ПЛ+МТ	DAS28: 38,7% vs 15% ($p<0,0001$) ACR20: 70,2% vs 65,2% ACR50: 47,6% vs 43,2% ACR70: 30,1% vs 25,4% ($p>0,05$ во всех случаях) Ремиссия ACR/EULAR (Boolean): 14,2% vs 10% ($p>0,05$) SDAI<3,3: 22,6% vs 16,4% ($p>0,05$)

По данным исследования **CATCH** (Canadian Early Arthritis Cohort), назначение МТ подкожно при раннем РА в качестве первого БПВП ассоциируется с более выраженным снижением индекса DAS28 в течение первого года лечения ($p<0,01$), чем прием таблетированного МТ [91].

Все эти данные свидетельствуют о хороших перспективах применения парентеральной (подкожной) формы МТ в отношении не только улучшения исходов РА [6, 16, 75, 93, 94], но и снижения стоимости фармакотерапии, в том числе за счет уменьшения потребности в назначении дорогостоящих ГИБП [95–98].

Ни для одного ГИБП (за исключением ТЦЗ) не была продемонстрирована более высокая эффективность монотерапии по сравнению с монотерапией МТ [99] (табл. 7). МТ повышает эффективность ингибиторов ФНОα (ИНФ и АДА) за счет разных механизмов, в том числе в связи с подавлением иммуногенности этих монокло-

нальных антител [46, 102]. Наряду с материалами РПКИ, данные открытых наблюдательных исследований [103, 104] и национальных регистров [105–111], а также их мета-анализ [112] свидетельствуют о более высокой эффективности комбинированной терапии МТ и ингибиторами ФНОα по сравнению с монотерапией этими препаратами.

Имеется только два исследования, в которых установлено, что монотерапия ТЦЗ более эффективна, чем монотерапия МТ [113, 114], но исследование японских авторов было открытым, а МТ использовался в низкой дозе [114]. У пациентов, резистентных к МТ, монотерапия ТЦЗ более эффективна, чем монотерапия АДА (исследование ADACTA), по крайней мере, в отношении отдельных клинических параметров активности РА [115]. Однако недавно было показано, что при раннем РА **только комбинированная терапия МТ и ТЦЗ (8 мг/кг) более эффективна, чем монотерапия МТ**, в отношении всего

спектра клинических, структурных и функциональных нарушений [53]. Монотерапия ТЦЗ (8 мг/кг) и комбинированная терапия ТЦЗ (4 мг/кг) и МТ оказалось эффективнее монотерапии МТ только в отношении частоты ремиссии (DAS28-СОЭ <2,6). При этом, как уже отмечалось, поскольку различия в динамике клинических параметров активности РА были статистически недостоверны, это, как полагают, в основном связано с выраженным подавлением ТЦЗ острофазовых лабораторных маркеров воспаления [116]. Сходные данные о более высокой эффективности комбинированной терапии ТЦЗ+МТ, по сравнению с монотерапией ТЦЗ, получены в исследовании SURPRISE [117]. Имеются предварительные данные о том, что у пациентов, получавших комбинированную терапию ТЦЗ и МТ, достигнутый эффект может сохраняться после отмены МТ [118]. Однако и в этом случае эффективность комбинированной терапии МТ и ТЦЗ по некоторым важным

параметрам была выше, чем монотерапии ТЦЗ [119].

Все это вместе взятое послужило основанием рекомендовать использовать все ГИБП (включая ТЦЗ) не в виде монотерапии, а в комбинации с МТ, если нет серьезных оснований для отмены МТ.

Согласно пункту 12 рекомендаций «у пациентов, находящихся в состоянии ремиссии после отмены ГК, следует рассмотреть возможность прекращения лечения ГИБП, особенно если они применялись в комбинации с БПВП».

Согласно материалам недавно опубликованных обзоров и мета-анализов открытых и контролируемых исследований (табл. 8), у пациентов, достигших ремиссии на фоне комбинированной терапии ингибиторами ФНОα и МТ, ремиссия может сохраняться на фоне монотерапии только МТ или при применении более низких доз ГИБП, особенно при раннем РА [120–122].

Особый интерес представляет анализ результатов второй фазы исследования **OPTIMA** (A Multicentre, Randomized, Double Period, Double-Blind Study to Determine the Optimal Protocol for Treatment Initiation With Methotrexate and Adalimumab Combination Therapy in Patients with Early Rheumatoid Arthritis) [44, 123, 124], касающейся возможности сохранения эффекта терапии после отмены АДА у пациентов, достигших ремиссии заболевания. Среди 466 пациентов, получавших комбинированную терапию АДА и МТ, 207 (44%) пациентов достигли низкой активности ($DAS28 < 3,2$) заболевания. Эти больные были разделены на две группы: в группу 1 вошли пациенты, у которых АДА был отменен, и они продолжали получать монотерапию МТ, в то время как пациенты группы 2 продолжали получать комбинированную терапию АДА+МТ. По исходной характеристике (до включения в исследование) сравниваемые группы пациентов не различались. Исходы заболевания (через 78 нед.) в сравниваемых группах пациентов

существенно не различались, хотя у пациентов, продолжавших получать комбинированную терапию АДА+МТ, наблюдалась тенденция к менее выраженному прогрессированию деструкции суставов.

Целью исследования **НТ-HARD** была оценка эффективности индукционной терапии АДА в комбинации с МТ по сравнению с монотерапией МТ [45]. В исследование были включены пациенты с ранним активным РА, которые не получали МТ. Общая длительность исследования составила 48 нед. Больные были рандомизированы на две группы: группа 1 получала МТ (15 мг/нед. подкожно) в комбинации с АДА, а группа 2 – монотерапию МТ (15 мг/нед. подкожно). Через 24 нед. пациенты обеих групп получали монотерапию МТ. Через 24 нед. частота ремиссии ($DAS28 < 2,6$), эффект по ACR50 и ACR70 были выше в группе пациентов, получавших комбинированную терапию АДА+МТ (47; 65,6 и 47,1% соответственно), чем монотерапию МТ (30,6; 49,4 и 35,3% соответственно; $p = 0,03–0,007$). После переключения на монотерапию МТ соответствующие показатели составили в группе изначально комбинированной терапии 43,8; 54 и 41%, в группе монотерапии – 36,8; 48,2 и 35,3% ($p > 0,05$). Однако через 48 нед. прогрессирование деструкции суставов (общий счет Шарпа) было меньше (6,3) в группе пациентов, вначале получавших комбинированную терапию АДА и МТ, чем у получавших монотерапию МТ в течение всего периода исследования ($p = 0,03$). Полученные данные не поддаются однозначной трактовке. С одной стороны, они могут свидетельствовать о недостаточной эффективности монотерапии МТ для поддержания ремиссии после завершения индукционной терапии АДА и МТ и, таким образом, несколько расходятся с данными, полученными в исследовании **OPTIMA**. С другой стороны, обращают на себя внимание недостатки этого исследования, а именно – небольшое число пациентов, возможно недостаточная доза МТ (15 мг/

нед.), жесткая рандомизация, не позволившая выделить группу пациентов, у которых монотерапия МТ может оказаться достаточной для поддержания ремиссии.

Важные результаты получены в ранее рассмотренном исследовании **OPERA** [67, 125], целью которого было оценить, влияет ли индукционная комбинированная терапия МТ+АДА (в течение первого года) на отдаленный исход у пациентов с РА (в течение следующего года) после отмены АДА. В течение этого периода все пациенты получали монотерапию МТ, а возобновление лечения АДА имело место только у пациентов, у которых отмечалось обострение активности заболевания ($DAS28 > 3,2$). Установлено, что, независимо от индукционной терапии АДА, у пациентов, получавших монотерапию МТ, сохраняется низкая активность заболевания.

Целью многоцентрового РКИ **PRIZE** [126, 127] была оценка возможности поддержания ремиссии (с использованием низких доз ЭТЦ или на фоне монотерапии МТ) и безлекарственной ремиссии у пациентов с ранним РА, достигнутой на фоне индукционной комбинированной терапии МТ+ЭТЦ. В исследование включено 306 пациентов с ранним РА (длительность заболевания 6,5 мес.) с умеренной/высокой активностью заболевания ($DAS28 > 3,2$), которые впервые начали получать комбинированную терапию МТ (до 25 мг/нед.) и ЭТЦ (50 мг/нед.). На втором этапе исследования пациенты, достигшие ремиссии ($DAS28 < 2,6$), были рандомизированы на три группы (1:1:1): МТ в комбинации с низкой дозой ЭТЦ (МТ+ЭТЦ25), монотерапия МТ и ПЛ. Через 39 нед. эффективность поддерживающей терапии МТ+ЭТЦ25 (критерии: $DAS28$ низкая активность, ACR ремиссия, $DAS28$ стойкая ремиссия) была выше, чем у пациентов, получавших монотерапию МТ. Однако по критерию ACR50/70 монотерапия МТ не уступала комбинированной терапии МТ+ЭТЦ25. При этом монотерапия МТ была эффективнее ПЛ по всем анализируемым крите-

Таблица 8. Эффективность поддерживающей терапии МТ по сравнению с комбинированной терапией МТ+ГИБП у пациентов с ранним РА

Источник (исследование)	Протокол	Результаты		
Smolen J.S. et al. [123]; Kavanaugh A. et al. [124] (OPTIMA)	ПЛ+МТ АДА+МТ	DAS28-CPБ <3,2: 81% vs 91% (p=0,04) SDAI<11: 84% vs 92% (p=0,07) DAS28-CPБ <2,6: 66% vs 86% (p=0,001) SDAI<3,3: 51% vs 62% (p=0,1)		
Smolen J.S. et al. [128] (PRESERVE*)	ЭТЦ50+МТ ЭТЦ25+МТ ПЛ+МТ	DAS28<3,2: 82,6% vs 79% vs 42,6% (p=0,001) DAS28<2,6: 66,7% vs 57,2% vs 25,9% SDAI<11: 83,6% vs 82,0 vs 54,3% SDAI<3,3: 37,8 vs 31,3 vs 11,7 Эффект по критериям ACR: ACR20: 75,5% vs 74,6% vs 48,7% ACR50: 62,5% vs 57,2% vs 25,9% ACR70: 35,5% vs 31,3% vs 11,2% p<0,001 во всех случаях при сравнении ЭТЦ+МТ и ПЛ+МТ Эффект по критериям EULAR: Хороший: 77% vs 75,6% vs 39% Умеренный/хороший: 90,5% vs 88% vs 61,9% HAQ<0,5: 59,7% vs 53,2% vs 41,6%		
Detert J. et al. [45] (HIT-HARD)	АДА+МТ ПЛ+МТ Через 24 нед. все пациенты получали монотерапию МТ в течение следующих 24 нед.	24 нед. DAS28<2,6: 47,9% vs 29,5% (p=0,021) ACR20: 79% vs 67,6% (p=0,01) ACR50: 63,8% vs 48,7% (p=0,049) ACR70: 48% vs 26,8% (p=0,006)	48 нед. 42,4% vs 36,8% (p=0,47) 66,0% vs 74,9% (p=0,21) 52,6% vs 51,4% (p=0,88) 40,5% vs 34,0% (p=0,40)	
Emery P. et al. [126, 127] (PRIZE)	ЭТЦ25+МТ ПЛ+МТ ПЛ	DAS28<2,6: 63% vs 38,5% vs 23,1% (p1–2=0,0001; p1–3=0,001; p2–3=0,05) DAS28<3,2: 88,9% vs 69,2% vs 46,2% (p1–2=0,0086, p1–3=0,001, p2–3=0,0084) Ремиссия ACR/EULAR (Boolean): 67,7% vs 46,0% vs 22,6% (p1–2=0,0001; p1–3=0,0001, p2–3=0,0066) ACR50: 79,4% vs 74,5% vs 49,2% (p1–2=0,5, p1–3=0,0005, p2–3=0,0036) ACR70: 73,0% vs 61,9% vs 40% (p1–2=0,1, p1–3= 0,0002, p2–3=0,01)		
Horslev-Petersen K. et al. [125] (OPERA)	МТ+ПЛ МТ+АДА Через год все пациенты получали монотерапию МТ в течение следующего года	Через 1 год DAS28-CPБ<3,2: 76% vs 80% (p=0,65) DAS28-CPБ<2,6: 49% vs 74% (p=0,001) CDAI<2,8: 41% vs 61% (p=0,01) SDAI<3,3: 36% vs 57% (p=0,007) Ремиссия ACR/EULAR (Boolean 28 суставов): 30% vs 48% (p=0,017) Ремиссия ACR/EULAR (Boolean 40 суставов): 30% vs 48% (p=0,017)	Через 2 года 84% vs 83% (p=1,0) 69% vs 66% (p=0,79) 55% vs 57% (p=0,87) 54% vs 50% (p=0,66) 44% vs 45% (p=1,00) 44% vs 42% (p=0,91)	
Durez P. et al. [129] (TOMERA)	ТЦ3 8 мг/мес. МТ 20 мг/нед. Через 6 мес. все пациенты получали монотерапию МТ	6 мес. SDAI<3,3: 75% vs 16,7% (p=0,006) DAS28-CPБ <2,6: 76,5% vs 41,7% (p=0,1) Ремиссия ACR/EULAR (Boolean): 64,7% vs 15,4% (p=0,01) HAD<0,5: 82,4% vs 41,7% (p=0,046)	12 мес. 53,3% vs 36,4% (p=0,5) 87,5% vs 69,2% (p=0,4) 31,3% vs 16,7% (p=0,7) 78,6% vs 40% (p=0,1)	18 мес. 53,8% vs 40/0% (p=0,7) 84,6% vs 80% (p=1,0) 50% vs 20% (p=0,2) 50% vs 72,7% (p=0,4)

Примечание. * – PRESERVE – A Prospective, Randomized Etanercept Study to Evaluate Reduced dose Etanercept + MTX v full dose Etanercept + MTX v MTX alone for efficacy and radiographic endpoints in a moderate RA population); в исследовании PRESERVE вошли пациенты с развернутым РА.

риям эффективности терапии РА. Примечательно, что во всех трех группах не отмечено прогрессирования деструкции суставов по данным рентгенологического исследования.

В РКИ **PRESERVE** (A Prospective, Randomized Etanercept Study to Evaluate Reduced dose Etanercept + MTX v full dose Etanercept + MTX v MTX alone for efficacy and radiographic endpoints in a moderate RA population) [128] оценивалась возможность поддержания ремиссии у пациентов с РА с использованием низких доз ЭТЦ в комбинации с МТ. В исследование вошли пациенты с умеренной активностью РА (DAS28 составлял 3,3–5,1), у которых на фоне комбинированной терапии ЭТЦ (50 мг/нед.) и МТ через 36 нед. была достигнута низкая активность (DAS28<3,2) или ремиссия (DAS28<2,6), заболевания. Пациенты были рандомизированы на три группы. В первую группу вошли пациенты, получавшие стандартную дозу ЭТЦ (50 мг/нед.); во вторую группу – низкую дозу ЭТЦ (25 мг/нед.) в комбинации со стабильной дозой МТ; в третью группу – монотерапию МТ и ПЛ. Через 52 нед. низкая активность заболевания сохранялась у 82,6% пациентов, получавших стандартную дозу ЭТЦ, у 79,1% пациентов – низкую дозу ЭТЦ и у 42,6% – монотерапию МТ ($p<0,0001$), а ремиссия – у 66,7; 60,2 и 29,4% пациентов соответственно ($p<0,001$). Эти данные свидетельствуют о высокой эффективности монотерапии МТ или комбинированной терапии МТ+ЭТЦ, но в меньших дозах, в отношении поддержания ремиссии. Следует подчеркнуть, что, в отличие от предыдущих исследований, включавших

пациентов с ранним РА, в исследование **PRESERVE** вошли пациенты с развернутой стадией РА, страдающие заболеванием около 8 лет.

Материалы исследования **TOMERA** [129] также свидетельствуют о нарастающей во времени эффективности монотерапии МТ в отношении поддержания ремиссии у пациентов, получивших индукционную монотерапию ТЦЗ.

В **пункте 14** рекомендаций указывается, что **«при подборе терапии необходимо учитывать не только активность заболевания, но и прогрессирование деструкции суставов, наличие коморбидных заболеваний и безопасность терапии»**.

Следует отметить, что, хотя конкретные рекомендации, касающиеся ведения пациентов с коморбидными заболеваниями в рамках стратегии «Лечение до достижения цели», не сформулированы, данные ряда исследований свидетельствуют о существенном снижении риска сердечно-сосудистой патологии [130–132], общей летальности [133] и низкой частоте инфекционных осложнений [134] на фоне лечения МТ.

Таким образом, новые рекомендации **EULAR (2013)** укрепили позиции МТ в качестве «золотого стандарта» фармакотерапии РА и ключевого компонента стратегии «Лечение до достижения цели». Современная тактика применения МТ (быстрая эскалация дозы, прием фолиевой кислоты и особенно применение подкожной формы МТ) позволяет повысить эффективность терапии на всех стадиях болезни и снизить потребность в назначении ГИБП. Это особенно актуально, если иметь в виду от-

сутствие реальной доказательной базы, касающейся эффективности других стандартных БПВП (в том числе ЛЕФ) при раннем РА и комбинированной терапии этими препаратами в рамках стратегии «Лечение до достижения цели».

Заключение

Лечение МТ следует проводить всем пациентам с ранним РА и, вероятно, пациентам с НДА при высоком риске трансформации болезни в РА. Монотерапия МТ – перспективный подход в отношении поддержания ремиссии, индуцированной комбинированной терапией МТ и ингибиторами ФНО α , а также, вероятно, другими ГИБП. Раннее назначение подкожного введения МТ позволяет повысить эффективность терапии РА и должно стать обязательным компонентом «интенсивной» стратегии лечения РА, независимо от применения ГК, других стандартных БПВП и ГИБП. У пациентов с высокой активностью болезни, которым показаны назначение высокой дозы МТ или различные схемы комбинированной терапии, целесообразно сразу начинать лечение не с таблетированной, а с инъекционной формы МТ.

Прозрачность исследования

Исследование не имело спонсорской поддержки. Авторы несут полную ответственность за предоставление окончательной версии рукописи в печать.

Декларация о финансовых и других взаимоотношениях

Все авторы принимали участие в разработке концепции статьи и в написании рукописи. Окончательная версия рукописи была одобрена всеми авторами. Авторы не получали гонорар за статью.

Список литературы

1. Насонов Е.Л., Каратеев Д.Е., Балабанова Р.М. Ревматоидный артрит. В кн. Ревматология. Национальное руководство. Насонов Е.Л., Насонова В.А., редакторы. Москва: ГЭОТАР-Медиа; 2008. с. 290–331. [Nasonov E.L., Karateev D.E., Balabanova R.M. Revmatoidnyi artrit. V kn. Revmatologiya. Natsional'noe rukovodstvo. Nasonov E.L., Nasonova V.A., editors. Moscow: GEOTAR-Media; 2008. p. 290–331.]
2. Сигидин Я.А., Лукина Г.В. Обобщенный анализ результатов генно-инженерной биологической терапии – поиски новых закономерностей. Научно-практическая ревматология. 2013; 51 (5):476–80. [Sigidin Y.A., Lukina G.V. Generalized analysis of the results of genetically engineered biological therapy: searches for new patterns. Rheumatology Science and Practice. 2013; 51 (5):476–80.]. DOI: <http://dx.doi.org/10.14412/npr20135476-480>.
3. Smolen J.S., Aletaha D., Koeller M., et al. New therapies for treatment of rheumatoid arthritis. Lancet. 2007; 370 (9602):1861–71. DOI: [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(07\)60784-3](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(07)60784-3).

4. Furst D.E., Keystone E.C., Braun J., et al. Update consensus statement on biological agents for the treatment of rheumatic disease, 2011. *Ann Rheum Dis.* 2012; 71 Suppl 12: i2–45. DOI: 10.1136/annrheumdis-2011-201036.
5. Насонов Е.Л., редактор. Генно-инженерные биологические препараты в лечении ревматоидного артрита. Москва: ИМА-ПРЕСС; 2013. 549 с. [Nasonov E.L., editor. Genno-inzhenernye biologicheskie preparaty v lechenii revmatoidnogo artrita. Moscow: IMA-PRESS; 2013. 549 p.]
6. Насонов Е.Л. Лечение ревматоидного артрита 2012: место метотрексата. *Научно-практическая ревматология.* 2012; 51 (приложение):1–24. [Nasonov E.L. Lechenie revmatoidnogo artrita 2012: mesto metotreksata. *Rheumatology Science and Practice.* 2012; 51 (приложение):1–24.]
7. Pincus T., Gibson K.A., Castrejon I. Update on methotrexate as the anchor drug for rheumatoid arthritis. *Bull Hosp Jt Dis.* 2013; 71 Suppl 1: S9–19.
8. Sokka T., Pincus T. Rheumatoid arthritis: strategy more important than agent. *Lancet.* 2009; 374 (9688):430–2. DOI: 10.1016/S0140-6736(09)61432-X.
9. Pincus T., Castrejon I. Evidence that the strategy is more important than the agent to treat rheumatoid arthritis. Data from clinical trials of combinations of non-biologic DMARDs, with protocol-driven intensification of therapy for tight control or treat-to-target. *Bull Hosp Jt Dis.* 2013; 71 Suppl 1: S33–40.
10. Lerisalo-Repo M. What is the best treatment strategy for early RA? *Best Prac Res Clin Rheumatol.* 2013; 27 (4):523–36. DOI: 10.1016/j.berh.2013.10.002. Epub 2013 Oct. 7.
11. Smolen J.S., Aletaha D., Bijlma J.W., et al. For the T2T Expert Committee. Treating rheumatoid arthritis to target: recommendations of an international task force. *Ann Rheum Dis.* 2010; 69 (4):631–7. DOI: 10.1136/ard.2009.123919. Epub 2010 Mar. 9.
12. Smolen J.S., Landewe R., Breedveld F.C., et al. EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis with synthetic and biological disease-modifying antirheumatic drugs. *Ann Rheum Dis.* 2010; 69 (6):964–75. DOI: 10.1136/ard.2009.126532. Epub 2010 May 5.
13. Smolen J.S., Landewe R., Breedveld F.C., et al. EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis with synthetic and biological disease-modifying antirheumatic drugs: 2013 update. *Ann Rheum Dis.* 2013 Oct. 25. DOI: 10.1136/annrheum-dis-2013-204573.
14. Singh J.A., Furst D., Bharat A., et al. 2012 update of the 2008 American College of Rheumatology recommendations for the use of disease-modifying antirheumatic drugs and biologic agents in the treatment of rheumatoid arthritis. *Arthritis Care Res (Hoboken).* 2012 May; 64 (5):625–39. DOI: 10.1002/acr.21641.
15. Bykerk V.P., Akhavan P., Hazlewood G.S., et al. Canadian Rheumatology Association recommendations for pharmacological management of rheumatoid arthritis with traditional and biologic disease-modifying antirheumatic drugs. *J Rheumatol.* 2012; 39 (8):1559–82. DOI: 10.3899/jrheum.110207. Epub 2011 Sep. 15.
16. Национальные рекомендации по лечению ревматоидного артрита, 2013 (проект). Доступ по ссылке: www.rheumatolog.ru [Natsional'nye rekomendatsii po lecheniyu revmatoidnogo artrita, 2013 (proekt). Available from: www.rheumatolog.ru]
17. Насонов Е.Л., Каратеев Д.Е., Чичасова Н.В. Рекомендации EULAR по лечению ревматоидного артрита – 2013: общая характеристика и дискуссионные вопросы. *Научно-практическая ревматология.* 2013; 51 (6):609–22. [Nasonov E.L., Karateev D.E., Chichasova N.V. EULAR recommendations for the treatment of rheumatoid arthritis – 2013: general characteristics and disputable problems. *Rheumatology Science and Practice.* 2013; 51 (6):609–22.]. DOI: <http://dx.doi.org/10.14412/1995-4484-2013-609-22>.
18. Schwartz D., Lellouch J. Explanatory and pragmatic attitudes in therapeutical trials. *J Chronic Dis.* 1967; 20 (8):637–48. DOI: [http://dx.doi.org/10.1016/0021-9681\(67\)90041-0](http://dx.doi.org/10.1016/0021-9681(67)90041-0).
19. Buch M.H., Pavitt S., Parmar M., Emery P. Creative trial design in RA: optimizing patient outcomes. *Nat Rev Rheumatol.* 2013; 9 (3):183–94. DOI: 10.1038/nrrheum.2013.5. Epub 2013 Feb. 5.
20. Van Dongen H., van Aken J., Lard L.R., et al. Efficacy of methotrexate treatment in patients with probable rheumatoid arthritis: a double-blind, randomized, placebo-controlled trial. *Arthritis Rheum.* 2007; 56 (5):1424–32. DOI: <http://dx.doi.org/10.1002/art.22525>.
21. Kudo-Tanaka E., Matsushita M., Tsuji S., et al. Prevention of development of rheumatoid arthritis (RA) in patients with undifferentiated arthritis (UA) by very early therapeutic intervention of methotrexate (MTX). *Ann Rheum Dis.* 2013; 72 Suppl 3:244.
22. Heimans L., Wevers-de Boer K.V., Visser K., et al. A two-step treatment strategy trial in patients with early arthritis aimed at achieving remission: the IMPROVED study. *Ann Rheum Dis.* 2013. Published Online First: 28 May 2013. DOI:10.1136/annrheum-dis-2013-203243.
23. De Jong P.H., Hazes J.M., Barendregt P.J., et al. Induction therapy with a combination of DMARDs is better than methotrexate monotherapy: first results of the tREACH trial. *Ann Rheum Dis.* 2013; 72 (1):72–8. DOI: 10.1136/annrheumdis-2011-201162. Epub 2012 Jun. 7.
24. De Jong P.H., Hazes J.M., Luime J.J., et al. Randomized comparison of triple DMARD therapy with methotrexate monotherapy. *Ann Rheum Dis.* 2013; 72 (1):72–8. DOI: 10.1136/annrheum-dis-2011-201162. Epub 2012 Jun. 7.
25. A randomised controlled trial of etanercept and methotrexate to induce remission in early inflammatory arthritis. The EMPIRE trial. *Ann Rheum Dis* 2014, march 13. DOI: 10.1136/annrheumdis-2013-204882.

Полный список литературы находится в редакции

Впервые опубликовано в журнале «Научно-практическая ревматология», 52 (1), 2014 г., стр. 8–26.

Редакция выражает благодарность авторам за предоставленные рекомендации

Исследование эффективности и безопасности периндоприла при лечении больных артериальной гипертонией в стационаре



Остроумова О.Д.¹, Барбараш О.Л.², Бондарева З.Г.³,
Мордвинова Н.И.⁴, Перекальская М.А.⁵, Яхонтов Д.А.³

¹ ГОУ ВПО РГМСУ Росздрава, г. Москва

² ГОУ ВПО Кемеровская ГМА Росздрава, г. Кемерово

³ ГОУ ВПО Новосибирская ГМА Росздрава, г. Новосибирск

⁴ Алтайский краевой кардиологический диспансер, г. Барнаул

⁵ Областная клиническая больница, г. Новосибирск

Артериальная гипертония является главным ФР развития кардио- и цереброваскулярных осложнений. Исследование NOT продемонстрировало выгоды от снижения ДАД АД у больных с АГ: риск развития осложнений был самым низким при уровне АД меньше 90 мм рт.ст. [1]. Подтверждением важности контроля за уровнем АД для улучшения прогноза у больных с АГ стали результаты недавно завершившихся крупнейших исследований – ALLHAT [2] и VALUE [3]. В этих исследованиях было еще раз обращено внимание на необходимость контроля не только ДАД, но и САД, снижения которого менее 140 мм рт.ст. удалось достичь лишь у двух третей больных. Более выраженное, а самое главное – достаточно быстрое достижение целевого уровня АД приводит к увеличению профилактического эффекта, что особенно отчетливо было продемонстрировано в исследовании VALUE [3].

Для лечения АГ применяются такие классы антигипертензивных препаратов, как диуретики, β-адреноблокаторы, антагонисты кальция, ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (иАПФ), антагонисты рецепторов АН [4]. Широкое применение иАПФ обусловлено их высокой антигипертензивной эффективностью, доказанными органопротективными свойствами и безопасностью. В целом ряде контролируемых клинических исследований было показано, что иАПФ периндоприл в монотерапии и в комбинации с другими препаратами является эффективным и хорошо переносимым антигипер-

тензивным средством. Учитывая высокую эффективность препарата, продемонстрированную ранее при амбулаторном лечении, было организовано исследование по изучению эффективности и переносимости периндоприла в стартовой дозе 8 мг у больных, поступивших в стационар для лечения АГ с повышением АД 2–3 степени.

Материал и методы

Исследование ДОМИНАТА – рандомизированная многоцентровая программа оценки эффективности периндоприла у больных с АГ – было открытым исследованием, которое проходило в 5 центрах (3

центра в Новосибирске, 1 – в Кемерово и 1 – в Барнауле).

Первичной целью исследования была оценка эффективности лечения при применении периндоприла в дозе 8 мг у больных АГ 2–3 степени. Вторичными целями были такие параметры, как оценка уровня снижения АД, динамика самочувствия больных, потребность в назначении дополнительной антигипертензивной терапии, влияние антигипертензивной терапии на высшие психические функции (память, внимание), частота развития и спектр побочных эффектов.

В исследование включались больные АГ с САД

160–180 мм рт.ст. и/или ДАД 100–120 мм рт.ст. в возрасте от 30 до 70 лет, госпитализированные в стационар и не имеющие противопоказаний к назначению иАПФ и поражения почек (подтвержденная макроальбуминурия; почечная недостаточность с клиренсом креатинина по формуле Cockcroft <30 мл/мин. или креатинин сыворотки >150 мкмоль/л), сердца (острый ИМ, стабильная и нестабильная стенокардия, тяжелые нарушения ритма и проводимости, СН II – IV ФК, наличие электрокардиостимулятора), головного мозга (ишемический или геморрагический инсульт в настоящий момент либо в анамнезе) и сосудов (аневризма брюшной аорты или симптомы перемежающейся хромоты). Больные с гипертоническим кризом, неконтролируемым СД, анемией, бронхообструктивными заболеваниями, в течение первых 3 месяцев после инвазивного лечения ИБС, с нарушением функции печени в исследование также не включались (более детально критерии включения и исключения [5]).

Всем больным ежедневно проводили измерение АД по стандартной методике. В день поступления в стационар при соответствии критериям включения больным назначался периндоприл в дозе 8 мг один раз в сутки. Через 5 дней, если уровень АД превышал 140/90 мм рт.ст., к лечению присоединяли диуретик – индапамид ретард в дозе 1,5 мг. В дальнейшем, начиная с 9 дня госпитализации, при необходимости усилить антигипертензивную терапию можно было добавить по усмотрению лечащего врача антагонисты кальция или препараты центрального действия. Если больные до включения в исследование получали β-адреноблокаторы в связи с перенесенным ранее ИМ или нарушениями ритма сердца, их доза должна была оставаться без изменений весь период наблюде-

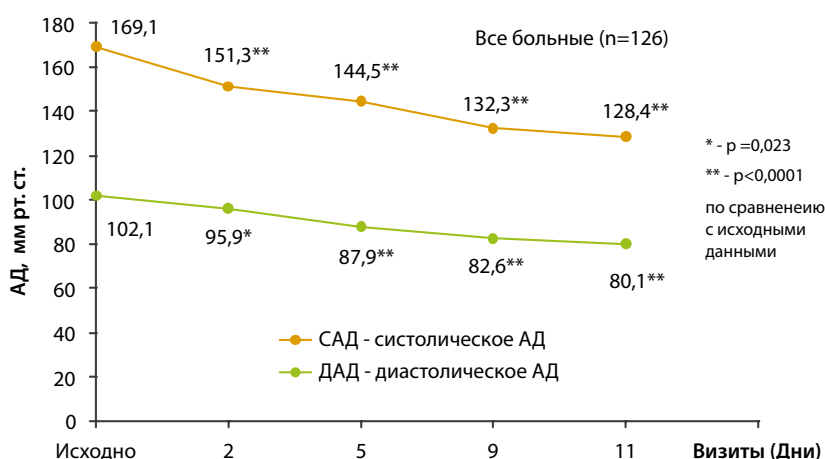


Рисунок 1. Исследование ДОМИНАНТА: динамика систолического и диастолического АД на фоне терапии периндоприлом

ния. Длительность исследования, проходившего в условиях стационара, составила 14 дней.

Обследование больных включало методы лабораторного и инструментального исследований (анализы крови, мочи, ЭКГ и др.), выполняемых в данном центре исходно (до начала лекарственной терапии) и на последнем визите.

Динамику самочувствия больных (качество жизни) определяли с помощью визуально-аналоговой шкалы (мм) – исходно, на 2, 5, 9 и завершающий (14) день исследования. Для оценки безопасности снижения АД оценивали также слухо-речевую память (тест «2 группы по 3 слова») и внимание (таблицы Шульте) больных. Изучали объем слухоречевой памяти и наличие замен слов. Проба выполнялась исходно и на 11 день. Внимание оценивалось по способности уложиться в возрастной норматив по времени, а также наличие разброса по времени выполнения 4 одинаковых заданий, входящих в данный тест.

В ходе исследования оценивалась эффективность терапии (достижение целевого уровня АД <140/90 мм рт.ст. или снижение систолического и ДАД на 20 и 10 мм рт.ст. соответственно). Для оценки безопасности лечения периндоприлом (быстрого снижения АД) анализировалась дина-

мика лабораторных показателей, ЭКГ и клиническое течение заболевания во время пребывания в стационаре.

Статистический анализ

Все тесты выполнены при ошибке I типа в 5%. Для непрерывных переменных (уровень АД, доза препарата) определяли средние и стандартные отклонения, а также медиану, при отсутствии нормального распределения. Динамику анализировали с помощью метода Стьюдента.

Результаты исследования

В исследование были включены 126 больных (62 мужчины и 64 женщины), средний возраст составил 54,5 года (39 больных старше 60 лет). Индекс массы тела включенных больных составил 30,2 кг/м². До начала лечения периндоприлом АД было 169,1/102,1 мм рт.ст., ЧСС – 77,0 уд./мин.

Влияние периндоприла на уровень АД. Уже на 2 день лечения отмечено достоверное снижение как САД на 17,8±1,5 мм рт.ст., так и ДАД на 6,2±2,7 мм рт.ст., с дальнейшим увеличением антигипертензивного действия на 5 день – 24,6±1,5 мм рт.ст. и 14,2±1,5 мм рт.ст. соответственно САД и ДАД (рис. 1). В итоге монотерапия периндоприлом в дозе 8 мг оказалась эффективной у 46,8% больных. Не отмечено

достоверных различий эффективности антигипертензивной терапии периндоприлом в дозе 8 мг у больных старше и младше 60 лет, а также у лиц разного пола. У 53,2% больных для достижения целевого уровня АД потребовалось присоединение других антигипертензивных препаратов.

Влияние на память, концентрацию внимания и качество жизни. На рисунке 2 представлены данные, характеризующие влияние антигипертензивной терапии на объем слухо-речевой памяти (количество запоминаемых слов) у больных АГ. Видно, что независимо от возраста снижение АД на фоне лечения сопровождалось достоверным увеличением количества больных с нормальным объемом памяти. Аналогичная благоприятная тенденция была продемонстрирована и при выполнении теста на точность запоминания. Количество больных в возрастной группе младше 60 лет с нарушением памяти по данному тесту (замена слов) сократилось с 82,8% исходно до 10,3% на 11 день лечения, среди больных старше 60 лет – с 71,8 до 20,5% соответственно.

С заданием на внимание в день поступления не справились 72,9% больных моложе 60 лет и 52,6% больных старшей возрастной группы. На фоне антигипертензивной терапии через 11 дней лечения доля больных, не уложившихся во временной норматив, достоверно уменьшилась до 55,4% ($p < 0,01$) и до 37,5% ($p < 0,001$ по сравнению с исходным показателем) в соответствующей возрастной группе. Исходно наличие разброса времени при выполнении тестового задания в 2 раза чаще встречалось у больных старшей возрастной группы (22,0% в младшей возрастной группе и 42,1% в старшей возрастной группе). При снижении АД этот показатель достоверно улучшился в обеих возрастных группах – уменьшился до 8,9 и 6,3% соответственно (рис. 3).

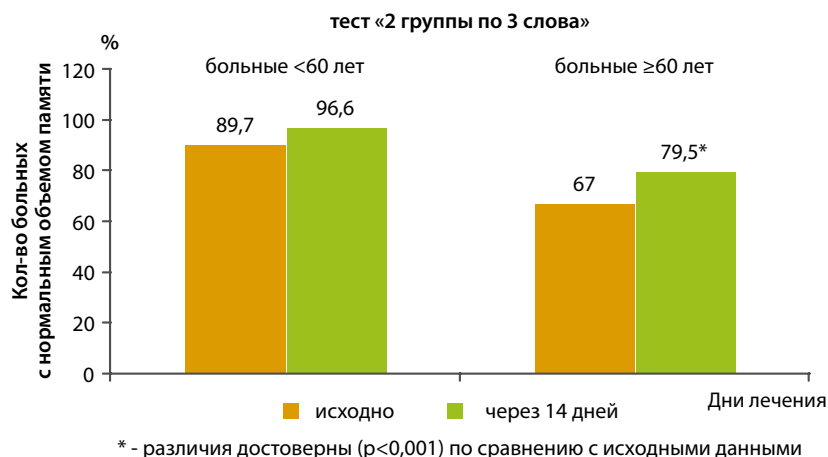


Рисунок 2. Изменения объема слухо-речевой памяти у больных АГ под влиянием лечения периндоприлом

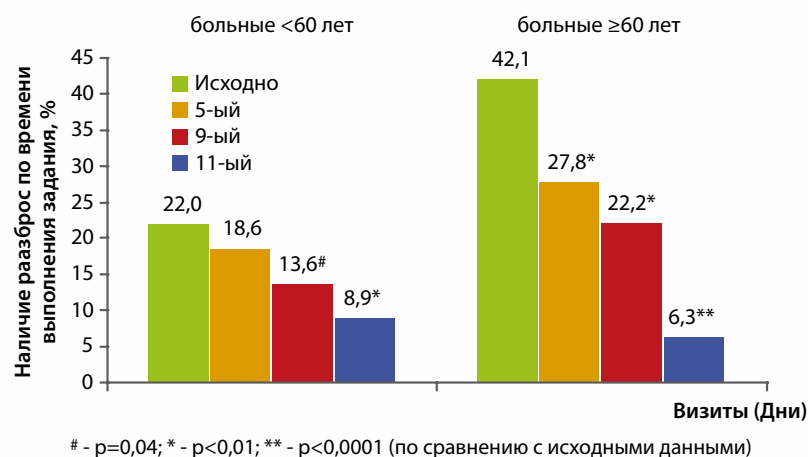


Рисунок 3. Влияние периндоприла на внимание больных АГ

По визуально-аналоговой шкале отмечено улучшение общего самочувствия больных, начиная со 2-го дня лечения (2 визит), и дальнейшее его улучшение к концу пребывания в стационаре.

Переносимость и безопасность лечения

Терапия, основанная на применении периндоприла 8 мг, продемонстрировала высокую безопасность. Зафиксированы только 2 побочные реакции (у одного больного на 5-м и у второго – на 9 визите) в виде периодически возникающего незначительно выраженного сухого кашля, которые купировались самостоятельно. Доза препаратов в связи с кашлем не менялась.

Не отмечено каких-либо достоверных изменений анализируемых лабораторных параметров, в том числе калия, креатинина,

глюкозы. Никто из больных не был исключен из исследования из-за побочных реакций.

Обсуждение результатов

Новыми доказательствами клинической эффективности и АПФ периндоприла стали результаты двух клинических исследований у больных с АГ, завершившихся в 2004 г. В настоящей статье представлены результаты исследования ДОМИНАНТА, в котором в нескольких российских клиниках изучалась антигипертензивная эффективность и безопасность применения периндоприла у госпитализированных по поводу обострения заболевания больных АГ. В стационаре необходимо не только достаточно быстро нормализовать цифры АД, но и подобрать антигипер-

тензивное средство, обладающее хорошей переносимостью, которое больной будет принимать в амбулаторных условиях. Однако в литературе до последнего времени не было данных о применении периндоприла у больных, госпитализированных с обострением течения АГ. Это связано с представлениями о медленно развивающихся АД-снижающих эффектах длительно действующих антигипертензивных препаратов, включая периндоприл. В клинической практике чаще использовалась доза препарата 4 мг, а затем при недостаточной ее эффективности присоединялись другие препараты.

Анализ полученных результатов исследования ДОМИНАНТА позволяет говорить о высокой антигипертензивной эффективности монотерапии периндоприлом в дозе 8 мг. Используемая схема агрессивного лечения позволила уже на 2 день достичь достоверного снижения, как САД, так и ДАД (снижение АД составило 18 мм рт.ст. для САД, и 6 мм рт.ст. для ДАД). К 5 дню лечения отмечалось дальнейшее снижение АД – на 25/14 мм рт.ст. Анализируемая тактика стационарного ведения больных с АГ 2–3 степени (начало с монотерапии периндоприлом в дозе 8 мг, с присоединением при необходимости других антигипертензивных препаратов) показала высокую эффективность: АД на 14 день лечения (день выписки) было в среднем 128/80 мм рт.ст., т.е. по сравнению с днем поступления в стационар АД снизилось в среднем на 41/22 мм рт.ст.

Исследование ДОМИНАНТА включало изучение слухоречевой памяти и внимания обследуемых пациентов. Это связано с тем, что высказываются опасения о возможности ухудшения перфузии головного

мозга и ухудшения высших психических функций на фоне быстрого снижения АД. Исходно снижение объема слухоречевой памяти (количество запоминаемых слов меньше нормы) выявлено у 10% в группе больных моложе 60 лет и у 33% лиц старшей возрастной группы. На завершающем визите не только не отмечено увеличения количества больных со сниженным объемом памяти, но, напротив, в старшей возрастной группе выявлено достоверное их уменьшение – до 20,5%. В группе более молодых больных обнаружена такая же закономерность.

На фоне снижения АД с помощью периндоприла достоверно возросла точность запоминания в обеих возрастных группах. Нарушение точности запоминания (наличие замен слов) свидетельствует о нарушении функционирования лобных долей головного мозга, поэтому выявленное улучшение по данному показателю имеет важнейшее клиническое и социальное значение, ведь адекватное функционирование лобных долей – это контроль и регуляция деятельности человека, а значит, его адаптация в обществе.

При высоких цифрах АД практически всегда отмечается нарушение концентрации внимания. В день поступления с заданием на внимание не справилось большинство больных независимо от возраста. На заключительном визите зафиксировано достоверное уменьшение количества больных, не уложившихся во временной норматив, в обеих возрастных группах. Задание на изучение внимания включало в себя 4 очень похожих части, и разброс во времени выполнения этих частей может свидетельствовать о более длительно существующем поражении сосудов головного

мозга. Наличие разброса во времени исходно в 2 раза чаще выявлялось у лиц старшей возрастной группы. В дальнейшем зафиксировано достоверное улучшение данного показателя в обеих возрастных группах.

Результаты исследования ДОМИНАНТА по влиянию на некоторые высшие психические функции полностью соответствуют данным другого исследования с применением периндоприла – PROGRESS [7]. В этом исследовании по профилактике повторного инсульта у больных с анамнезом цереброваскулярного заболевания было показано, что значительное снижение АД с помощью основанной на периндоприле терапии (монотерапия 4 мг и/или в комбинации с индапамидом) не только не ухудшает ситуации, но способствует улучшению когнитивных функций и уменьшает риск развития деменции.

Другое исследование – изучение антигипертензивной эффективности периндоприла в условиях общей практики в США [6]. В это исследование были включены 13 220 больных АГ, которым в амбулаторных условиях был назначен периндоприл 4 мг один раз в день в течение 6 недель. В зависимости от представлений врача о достаточности снижения АД через 6 недель лечения больной либо оставался на дозе 4 мг периндоприла, либо доза увеличивалась до 8 мг, после чего наблюдение продолжалось еще 6 недель. Через 12 недель лечения АД снизилось со 156/94 до 139/84 мм рт.ст. Дальнейшая титрация дозы периндоприла привела к клинически значимому снижению АД у всех больных с неадекватным ответом на 4 мг периндоприла через 6 недель лечения. Контроль за уровнем АД (<140/90 мм рт.ст.) был достигнут у 49% больных. Препарат был безопасен и хо-

рошо переносился всеми больными, включая лиц с высоким риском развития осложнений. Исследование продемонстрировало высокую антигипертензивную эффективность периндоприла в дозах 4 и 8 мг.

Таким образом, исследование ДОМИНАНТА и американское амбулаторное исследование периндоприла демонстрируют большие терапевтические возможности применения этого антигипертензивного препарата в различных дозах, как в амбулаторных условиях, так и при ведении этой категории больных в условиях стационара (быстрое и безопасное снижение АД).

Заключение

Применение периндоприла в стартовой дозе 8 мг с последующим присоединением при необходимости других антигипертензивных препаратов обеспечивает достижение быстрого и безопасного контроля за уровнем АД у больных с АГ 2–3 ст. повышения АД, госпитализированных в стационар в связи с ухудшением течения заболевания. Препарат положительно влияет на память и внимание больных АГ всех возрастов уже через 2 недели лечения. Данная схема демонстрирует эффективность и безопасность независимо от возраста и пола больных АГ.

Список литературы

1. Hansson L., Zanchetti A., Carruthers et al. Effects of intensive blood pressure lowering and low-dose aspirin in patients with hypertension: principal results of the Hypertension Optimal Treatment (HOT) randomised trial. *Lancet*. 1998; 351 (9118):1755–1762.
2. The ALLHAT Officers and Coordinators. Major outcomes in high-risk hypertensive patients randomized to ACE inhibitor or calcium channel blocker vs diuretic (ALLHAT). *JAMA*. 2002; 288 (23):2981–2997.
3. Julius S., Kjeldsen S.E., Weber M. et al. Outcomes in hypertensive patients at high cardiovascular risk treated with valsartan or amlodipin based regimens: VALUE, a randomised trial. *Lancet*. 2004; 363 (19):2022–2031.
4. Рекомендации по профилактике, диагностике и лечению артериальной гипертензии. Российские рекомендации (второй пересмотр). Комитет экспертов Всероссийского научного общества кардиологов. Секция артериальной гипертензии ВНОК. М., 2004. Приложение к журналу «Кардиоваскулярная терапия и профилактика».
5. Остроумова О.Д., Барбараш О.Л., Бондарева З.Г. и др. Новые возможности в лечении больных артериальной гипертензией в условиях стационара: результаты исследования ДОМИНАНТА. *Клин. фармакология и терапия*. 2004; 13 (5):16–20
6. Julius S., Cohn J.N., Neutel J. et al. Antihypertensive utility of perindopril in a large, general practice-based clinical trial. *J Clin. Hypertens*. 2004; 6 (1):10–17.
7. PROGRESS Collaborative group. Randomised trial of perindopril-based blood-pressure-lowering regimen among 6105 individuals with previous stroke or transient ischaemic attack. *Lancet*. 2001; 358 (9287):1033–1041.

*Впервые опубликовано в журнале «Сердце»,
Том 5, №3, стр. 126–128.*

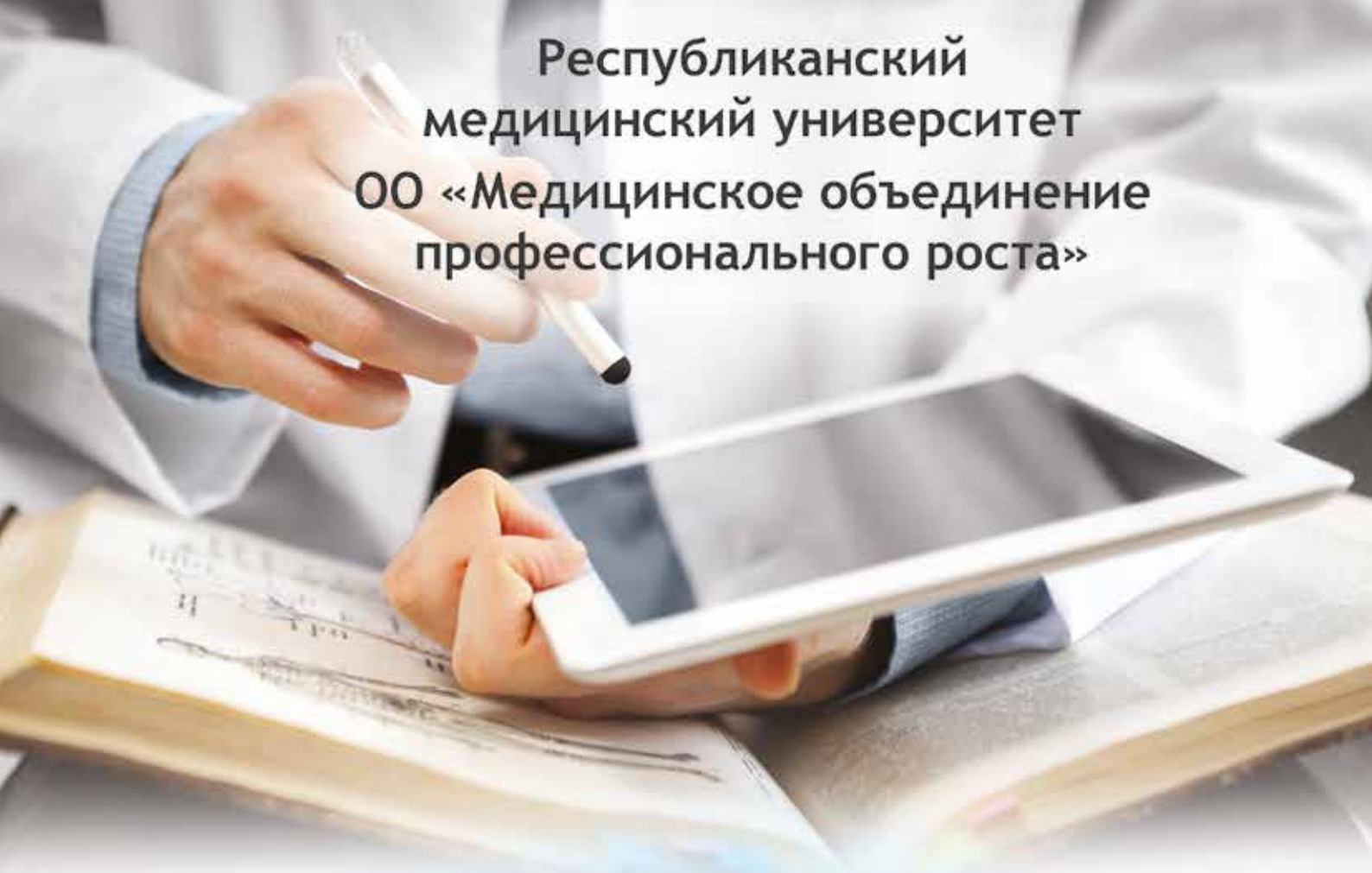
В 2006 году компанией «Сервье» была создана новая аргининовая соль периндоприла вместо терт-бутиламиновой соли, которая позволила значительно повысить стабильность периндоприла и увеличить срок его хранения. В связи с большим молекулярным весом аргининовой соли по сравнению с терт-бутиламиновой изменилась дозировка: вместо периндоприл терт-бутиламиновой соли 2, 4 или 8 мг – периндоприл аргининовая соль 2,5, 5 и 10 мг. Новая соль обеспечивает лучшую стабильность к воздействию температуры и влажности независимо от условий хранения и транспортировки.

Высокая стабильность Престариума 5-10 мг подтверждена лабораторными и клиническими исследованиями. Препараты, содержащие прочие соли периндоприла, накапливают в себе продукты распада периндоприла, что может увеличивать риск развития побочных и нежелательных явлений, в том числе серьезных. Так по данным сравнительного исследования периндоприла аргинина 10 мг и периндоприла терт-бутиламиновой соли 8 мг, аргининовая соль периндоприла гарантирует на 60% меньшее число побочных эффектов (головная боль, слабость, кашель, рвота, головокружение и др.).

«Фармакокинетические свойства двух солей периндоприла сравнивались в эксперименте с демонстрацией одинаковой биодоступности, а затем биоэквивалентность изучалась в открытом рандомизированном перекрестном фармакокинетическом исследовании. Была продемонстрирована полная биоэквивалентность двух солей периндоприла с одинаковым АД-снижающим действием и без клинических изменений других показателей.

Следовательно, все благоприятные эффекты, продемонстрированные в многочисленных крупномасштабных исследованиях, также применимы к периндоприлу аргинину».

В Казахстане новая форма периндоприл аргинин – Престариум 5-10 мг зарегистрирована и применяется с 2009 года. Уникальная молекула периндоприла 5-10 мг не имеет аналогов и защищена Евразийским патентом до 2021 года.



Республиканский
медицинский университет
ОО «Медицинское объединение
профессионального роста»

**Дистанционное обучение
врачей в Казахстане на сайте**

www.med-obuch.kz

ВАМ НЕОБХОДИМО
ПОДТВЕРДИТЬ/ПОВЫСИТЬ КАТЕГОРИЮ?

**Зайдите на сайт и получите
ДО 20 ДОПОЛНИТЕЛЬНЫХ
ЗАЧЕТНЫХ ЕДИНИЦ К АТТЕСТАЦИИ**

Результаты эндоваскулярного лечения больных инфарктом миокарда без зубца Q на электрокардиограмме



ГОРОДСКАЯ
КЛИНИЧЕСКАЯ
БОЛЬНИЦА №15
имени О.М. Филатова

Филатов А.А., Крылов В.В.
Городская клиническая больница №15 им. О.М. Филатова
Департамента здравоохранения г. Москвы

Статья посвящена эндоваскулярному лечению больных острым инфарктом миокарда без зубца Q на электрокардиограмме в ГКБ №15 им. О.М. Филатова. Рассматривается поражение коронарных артерий, выявленных при проведении коронароангиографии, предлагается тактика эндоваскулярного лечения, проведено эндоваскулярное лечение, оценены результаты. Проведен анализ результатов коронароангиографии 456 больных острым Q-необразующим инфарктом миокарда в возрасте от 32 до 76 лет, из них 241 мужчина и 215 женщин. Средний возраст больных составил $58,4 \pm 2,2$ года. При проведении эндоваскулярных процедур использовалась транслюминарная ангиопластика и/или стентирование коронарных артерий, баллонные катетеры и стенты как с лекарственным покрытием, так и без него.

В Российской Федерации общая заболеваемость ишемической болезнью сердца (ИБС) составляет 4890,1 на 100 000 человек, острым инфарктом миокарда (ОИМ) – 144,3 на 100 000 человек. Частота встречаемости нестабильной стенокардии и инфаркта миокарда без зубца Q – 54,3 на 100 000 человек [5]. До недавнего времени диагностику ИМ без подъема на ЭКГ сегмента ST проводили в основном по ЭКГ-критериям и клинической симптоматике; лишь небольшое число пациентов подвергалось методам ферментодиагностики. В целом сформировался единый вывод: для ИМ без подъема на ЭКГ сегмента ST характерны меньший объем некроза и меньшая летальность в период стационарного лечения, чем для ИМ с подъемом сегмента ST на ЭКГ. Однако при длительном наблюдении летальность пациентов с ОИМ без

подъема на ЭКГ сегмента ST оказалась выше, нежели у больных ИМ с подъемом сегмента ST на ЭКГ. Также было выявлено повышение риска возникновения ранней постинфарктной стенокардии, рецидива ОИМ и внезапной коронарной смерти у больных ИМ без подъема сегмента ST на ЭКГ [7, 9, 19].

В последние годы внимание большого числа исследователей привлекает проблема ИМ без подъема на ЭКГ сегмента ST [11–14, 21]. Это можно объяснить тем, что растет удельный вес ИМ без подъема сегмента ST на ЭКГ в общей массе больных ИМ. По данным R. Goldberg [23], число этой категории больных с 1975 по 1985 г. возросло на 93%, а ИМ с подъемом на ЭКГ сегмента ST за аналогичный период – на 24%. Причинами такого сдвига послужили широкое использование тромболитической

терапии и внедрение в практику ангиографических процедур.

Проблема диагностики, патогенеза и лечения нетрансмурального инфаркта миокарда (ИМ без подъема на ЭКГ сегмента ST) остается одной из значимых в современной кардиологии [6, 15, 16].

Тактика и стратегия терапии ИМ без подъема на ЭКГ сегмента ST претерпели значительную эволюцию, которая определялась общим состоянием клинической медицины [11, 14, 20, 21]. Последние десятилетия ознаменовались впечатляющими успехами применения различных групп блокаторов β -адренорецепторов, различных групп антагонистов кальция, а также появления и внедрения статинов, действие которых направлено не только на снижение уровня холестерина, но и на стабилизацию атеросклеротических бляшек, цитопротекторов и мно-

гих других препаратов последнего поколения. Несомненно, эволюция терапии накладывает свой отпечаток на прогноз, течение и терапию ИМ. Однако лечение следует усовершенствовать за счет баланса медикаментозной терапии и хирургической тактики как более рационального подхода к данной категории пациентов [3, 7, 18].

Больные ИМ без зубца Q на ЭКГ остаются одной из наиболее сложных категорий для инвазивного лечения, что требует систематизации накопленного опыта и выработки алгоритма ведения таких больных. С одной стороны, перенесенный Q-необразующий инфаркт миокарда, как правило, свидетельствует об атеросклеротическом поражении коронарных артерий, с другой стороны, наличие сохранного миокарда требует определения оптимальной тактики для предотвращения повторных инфарктов и улучшения отдаленного прогноза. Отсутствие зубца Q на электрокардиограмме после перенесенного острого коронарного синдрома свидетельствует об отсутствии трансмуральных изменений миокарда [1, 3–5, 10, 18]. Тем не менее отдаленный прогноз пациентов с перенесенным ИМ без зубца Q остается неудовлетворительным и связан с повышенным риском повторных коронарных осложнений [3, 4]. У больных с достигнутой реперфузией остается морфологический субстрат поражения – стенозирующая атеросклеротическая бляшка – и жизнеспособный миокард в бассейне кровоснабжения инфаркт-ответственной артерии.

Материал и методы

В исследование были включены 456 больных острым Q-необразующим ИМ в возрасте от 32 до 76 лет, из них 241 мужчина и 215 женщин. Средний возраст больных составил $58,4 \pm 2,2$ года.

Диагноз «инфаркт миокарда» был поставлен на основании на-

личия двух из трех следующих признаков: характерная клиническая картина боли за грудиной, динамика на серии ЭКГ и повышение с последующим снижением кардиальных ферментов в плазме (креатинфосфокиназа и ее изоферменты, тропонин Т).

При поступлении оценивались клинические и биохимические показатели крови (креатинфосфокиназа и ее изоферменты, тропонин Т), динамика на ЭКГ. В срок от 2 до 30 дней после госпитализации всем больным проведена коронароангиография. При рецидиве болевого синдрома коронароангиография проводилась в течение 24 ч. Все пациенты получали стандартную терапию: дезагреганты, антикоагулянты, β -блокаторы, антагонисты кальция, ингибиторы АПФ, нитраты, клопидогрель.

Эндоваскулярное лечение больных выполнено в один, два и три этапа. Основные показания для проведения неотложного эндоваскулярного лечения у больных ИМ без зубца Q на ЭКГ: рефрактерность к медикаментозной терапии (рецидивирование болевого синдрома), отрицательная динамика по данным ЭКГ, снижение общей и регионарной сократимости по данным ЭхоКГ, наличие резкого сужения симптом-ответственной артерии по данным коронароангиографии.

Показания к проведению второго этапа реваскуляризации у больных ИМ без зубца Q на ЭКГ: проксимальное поражение ПМЖВ, при проведении первым этапом вмешательства на других венечных артериях; при поражении не симптом-ответственных венечных артерий – положительная проба с физической нагрузкой или «немая» депрессия сегмента ST более 1 мм; при мультифокальном поражении и выраженности рубцовых изменений на ЭКГ, не позволяющих достоверно оценить степень ишемии; при сохраняющихся приступах стенокардии после ЭВВ на симптом-ответственной артерии.

Результаты и их обсуждение

Результаты, полученные после проведения коронароангиографии, свидетельствуют о том, что по частоте поражения различных коронарных артерий у обследованных больных сохраняются те же закономерности, что и в целом по ИБС: в преобладающем большинстве наблюдений сосудистая катастрофа происходила в передней межжелудочковой артерии – 56,4%; правой коронарной артерии – 17,5%; в огибающей артерии – в 9,2% случаев; в общем стволе левой коронарной артерии – в 6,8% случаев. Поражение ветвей второго порядка мы наблюдали относительно редко: ветвь тупого края – 7,4%, диагональная ветвь – 2,7% случаев.

Следует отметить, что при оценке кровотока по инфаркт-ответственной артерии у 375 (82,2%) больных определяется кровоток TIMI III, у 19 (4,2%) больных кровотока TIMI II. Также наблюдали кровотока TIMI I у 21 (4,6%), кровотока TIMI 0 – у 41 (9%) больного. Признаки спазма инфаркт-ответственной артерии наблюдали у 67 (14,7%) больных (купирован введением внутрикороноарно раствора нитроглицерина).

Стеноз инфаркт-ответственной артерии более 80% выявлен у 422 (92,5%) больных, окклюзия инфаркт-ответственной артерии – у 18 (3,9%) больных.

Из 456 обследованных больных, у которых выявлены гемодинамически значимые поражения коронарных артерий, у 84 (18,4%) в ходе ангиографического исследования были определены коллатерали, через которые происходило ретроградное заполнение дистальных отделов окклюзированной или стенозированной коронарной артерии.

Количественное поражение коронарных артерий, выявленное после проведения коронароангиографии, распределилось следующим образом: однососудистое поражение – 196 (43%) больных; поражение двух коронарных ар-

Таблица. Результаты клинических наблюдений пациентов в течение 6–12 мес. постинфарктного периода

Показатели	1-я группа (n=274)		2-я группа (n=109)		3-я группа (n=14)	
	абс.	%	абс.	%	абс.	%
Стенокардия напряжения	2	0,7	4	3,7	3	21,4
Госпитализация с нестабильной стенокардией	6	2,2	5	4,6	0	0
Рецидивы ИМ	3	1,1	2	1,8	1	7,1
Летальность после госпитализации	–	0,0	1	0,9	1	7,1
Повторные эндоваскулярные процедуры	7	2,6	5	4,6	1	7,1
АКШ	0	0	2	1,8	2	14,3

терий – 123 (27%), более двух коронарных артерий – 137 (30%) больных.

Средние значения тропонина Т в группах исследованных больных ИМ без подъема на ЭКГ сегмента ST представлены на рисунке 1. Достоверных различий в уровне тропонина Т в группах исследуемых больных не выявлено.

Этапность проведения эндоваскулярных вмешательств: у 319 (70%) больных эндоваскулярные вмешательства проведены в один этап, у 121 (26,5%) больных – в два этапа и у 16 (3,5%) больных – в три этапа.

Результаты проведенного лечения

У 402 (88%) больных наблюдалось полное прекращение приступов стенокардии, а также высокая толерантность к физической нагрузке. Улучшение качества жизни отмечено у 380 (83%) больных.

1-я группа больных – эндоваскулярное лечение в один этап. Повторные эндоваскулярные процедуры в течение госпитализации не проводились у 6 больных (возврат стенокардии). На момент окончания периода наблюдения – 6–12 мес. – зафиксировано 3 повторно перенесенных ИМ; 8 больных были повторно госпитализированы с диагнозами «нестабильная стенокардия» и «стенокардия напряжения», что потребовало проведения коронароангиографии в плановом по-

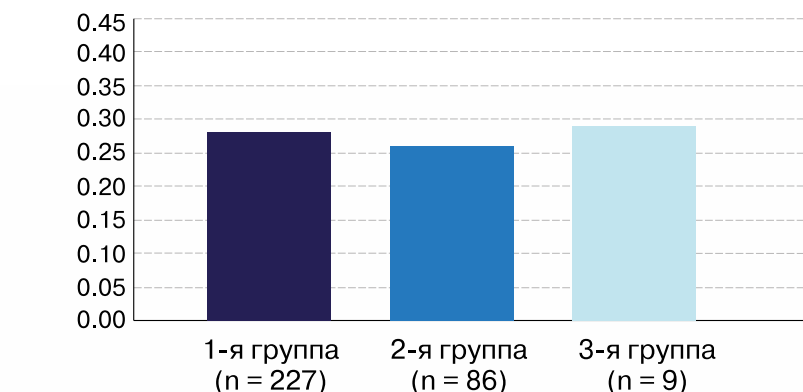


Рисунок 1. Средние значения тропонина Т

рядке и эндоваскулярного лечения (таблица).

2-я группа больных – эндоваскулярное лечение в два этапа. На момент окончания периода наблюдения – 6–12 мес. – зарегистрированы 2 повторных ИМ; летальность – 1 больной; повторные госпитализации с диагнозами «нестабильная стенокардия» и «стенокардия напряжения» – 9 больных.

Повторные эндоваскулярные процедуры выполнены у 5 больных. Двум больным выполнено АКШ (см. таблицу).

3-я группа больных (многососудистое поражение коронарного русла) – эндоваскулярное лечение как в два, так и в три этапа. Летальность – 1 больной; повторный ИМ – 1 больной; АКШ выполнено двум больным. Повторные госпитализации потребовались 3 больным (см. таблицу).

Сопоставлять группы больных не представляется возможным,

так как поражение коронарного русла было разнообразным в разных группах больных. Также применены разнообразные стенты как с лекарственным покрытием, так и без него.

Выводы

Максимально полная реваскуляризация у пациентов с острым инфарктом миокарда без зубца Q на ЭКГ позволяет добиться полного исчезновения стенокардии более чем у 85% пациентов.

Применение эндоваскулярной реваскуляризации у пациентов с не Q-образующим инфарктом уменьшает летальность до 0,9%.

Основной причиной повреждения миокарда у больных ИМ без зубца Q на ЭКГ является субтотальный стеноз инфаркт-ответственной артерии у 92,5% больных.

Список литературы находится в редакции

Гомеостаз магния у больных артериальной гипертензией и ишемической болезнью сердца: возможности коррекции препаратами магния



Левина О.И., Макаров В.Л., Чурина С.К.
Лаборатория клинической и экспериментальной кардиологии
Института физиологии им. И.П. Павлова РАН, г. Санкт-Петербург

Известно, что дефицит экзогенного магния приводит к широкому спектру метаболических изменений в организме, усугубляющих течение сердечно-сосудистой патологии. Наиболее существенными из них являются изменения со стороны чувствительности тканей к инсулину, уровня глюкозы и липидов, а также активности некоторых систем ионного транспорта, предположительно сопряженного с формированием сосудистого тонуса, проницаемостью мембран гладкомышечных клеток сосудов. Кроме того, магний является единственным физиологическим антагонистом кальция и, соответственно, участвует во всех кальцийзависимых биохимических процессах, лежащих в основе как ишемической болезни сердца (ИБС), так и артериальной гипертензии (АГ). АГ, как известно, может сопровождаться изменением активности некоторых ион-транспортирующих систем, в том числе Na^+/H^+ -противотранспорта [3] и Na^+/Na^+ (Na^+/Li^+)-обмена [6, 10].

Целью настоящего исследования явилась оценка возможного влияния препаратов магния на уровень артериального давления (АД), липидный профиль сыворотки крови; изучение состояния гомеостаза магния (по магнийурезу и распределению этого элемента в некоторых тканях), а также оценка влияния препаратов магния на состояние некоторых систем ионного транспорта в эритроцитах больных ИБС и АГ на фоне обычной базовой терапии.

Материал и методы

Обследован 21 больной ИБС, стенокардией I–II функционального класса (ФК, канадская классификация кардиологов) в сочетании с умеренной АГ (14 мужчин и 7 женщин, средний возраст 49 ± 5 лет). На фоне общепринятой терапии (нитраты, блокаторы β -адренорецепторов, антагонисты ангиотензинпревращающего фермента) в течение 2 нед больные дополнительно получали препарат «Магне В6» («Sanofi», Франция) в су-

точной дозе 144 мг экзогенного магния (около 50% суточной потребности). Контрольную группу составили 15 больных (11 мужчин и 4 женщины, средний возраст 50 ± 6 лет), у которых ИБС протекала на фоне умеренной АГ и которые получали ту же базовую терапию, но не получали препаратов магния. До начала терапии, а также через 2 нед после начала приема препаратов магния и через 2 нед после их отмены у больных контролировали уровень АД, ЭКГ, толерантность к физической нагрузке на велоэргометре, изучали состояние липидного профиля сыворотки крови, определяли содержание электролитов в клетках, сыворотке крови, моче и тканях, а также активность некоторых ион-транспортирующих систем.

Измерение содержания Na, Mg, Ca, K, Li, Rb в сыворотке крови, эритроцитах и суточной моче определяли методом атомно-абсорбционной спектрофотометрии (AAS-3, «Karl Zeiss», Германия). Образцы доступных для анализа тканей, отражающих состоя-

ние минерального баланса [11] в организме (волосы и ногти), исследовали после предварительного сжигания и растворения в азотной кислоте.

Активность Na^+ , K^+ -насоса оценивали по входу в эритроциты рубидия (маркера входа калия). Активность Na^+ , K^+ -насоса определяли как уабаин-ингибируемую компоненту входа Rb^+ в эритроциты [6].

Активность системы Na^+/Li^+ -обмена, отражающую скорость Na^+/Na^+ -противотранспорта, исследовали, регистрируя выход ионов Li из нагруженных Li эритроцитов в среду, содержащую ионы Na, и в безнатриевую (MgCl_2 -содержащую) среду, в условиях заингибированной уабаином Na^+ , K^+ -АТФазы. Измерение уровня липидов в сыворотке крови производили энзиматическим колориметрическим методом.

Статистическую обработку полученных данных проводили с использованием статистического пакета «Statistica 5.0». Данные приведены в $M \pm SD$. Достоверность различий при

Таблица 1. Суточный диурез и экскреция электролитов с мочой до и после 2-недельного приема препаратов магния у больных ИБС в сочетании с умеренной АГ

Стадия исследования	Суточный диурез, мл	Экскреция магния, натрия, калия и кальция с мочой, ммоль/сут				Транспорт ионов в эритроцитах	
		Mg-урез	Na-урез	K-урез	Ca-урез	Na ⁺ , K ⁺ насос, ммоль Rb/л × ч	Na ⁺ /Li ⁺ обмен, ммоль Li/л × ч
Исходные данные	1380±320	3,68±1,28	190,4±80,1	41,1±20,2	4,98±1,11	1,65±0,16	2,32±0,64
Через 14 дней приема препаратов магния	1395±370	2,98±1,21*	185,3±101,2	42,3±24,7	4,14±1,15*	1,77±0,22*	1,98±0,73*
Через 14 дней после отмены препаратов магния	1400±305	3,55±1,61	188,8±95,4	39,8±25,6	4,64±1,28	1,67±0,25	2,11±0,80

Примечание. Здесь и в табл. 2–6 результаты представлены как M±SD; * – p<0,05.

Таблица 2. Содержание катионов в эритроцитах и сыворотке крови больных ИБС в сочетании с умеренной АГ до и после 2-недельного приема препаратов магния

Стадия исследования	Концентрация катионов в эритроцитах, ммоль на 1 л клеток				Концентрация катионов в плазме крови, ммоль/л		
	Mg ²⁺	K ⁺	Na ⁺	K ⁺	Ca ²⁺	Mg ²⁺	Na ⁺
Исходные данные	2,60±0,17	112,3±4,2	13,61±1,21	4,01±0,29	2,25±0,12	0,94±0,11	140,1±3,5
Через 14 дней приема препаратов магния	2,68±0,16*	114,8±3,6	12,47±0,99*	4,08±0,28	2,23±0,14	1,02±0,09*	139,7±2,1
Через 14 дней после отмены	2,62±0,19	114,6±3,9	13,28±1,03*	3,99±0,35	2,25±0,16	0,89±0,12*	141,0±2,5

Таблица 3. Изменения ЭКГ на фоне приема препаратов магния у больных ИБС в сочетании с умеренной АГ, получающих базовую терапию

Группа	Период исследования	Показатели ЭКГ							
		P	P-Q	R	QRS	Q-T	T _{амп}	ST	R-R
Больные, получающие препараты магния на фоне базовой терапии	Исходные данные	0,10±0,01	0,15±0,01	8,10±0,70	0,08±0,01	0,36±0,04	1,37±0,07	-0,15±0,03	0,82±0,13
	Через 2 нед приема препаратов магния	0,10±0,01	0,15±0,01	8,30±0,90	0,08±0,02	0,38±0,04*	2,10±0,10*	-0,14±0,03	0,96±0,06*
	Через 2 нед после отмены препаратов магния	0,10±0,01	0,14±0,01	8,00±0,90	0,08±0,02	0,37±0,04	1,41±0,11*	-0,14±0,03	0,93±0,09
Больные, получающие только базовую терапию	Исходные данные	0,09±0,01	0,16±0,02	7,30±0,30	0,08±0,01	0,37±0,02	1,12±0,14	-0,17±0,03	0,87±0,09
	Через 2 нед базовой терапии	0,09±0,01	0,16±0,01	7,40±0,50	0,08±0,02	0,38±0,01*	1,04±0,18*	-0,19±0,07	0,94±0,14*

сравнении средних значений определяли по критерию Стьюдента. Различия считались достоверными при p<0,05.

Результаты и обсуждение

В течение всего исследования уровень систолического АД (САД) и диастолического АД (ДАД) у больных обеих групп достоверно не раз-

личался. В группе пациентов, получавших Магне В6, он составил в среднем для САД 148±18 мм рт. ст. в начале исследования, 140±15 мм рт. ст. через 2 нед приема препаратов магния, 136±16 мм рт. ст. в конце исследования; для ДАД – 92±8, 84±6 и 82±6 мм рт. ст. соответственно. В контрольной группе больных уровень АД составил

152±14, 144±16, 140±18 мм рт. ст. – для систолического и 93±8, 86±6, 80±8 мм рт. ст. – для диастолического АД соответственно. Полученные результаты свидетельствуют об эффективности базовой терапии и отсутствии аддитивного действия кратковременного приема Магне В6. Следует, однако, отметить, что в работах авторов, исследовавших влия-

ние значительно больших количеств магния (600 мг/сут), наблюдался выраженный дополнительный гипотензивный эффект [9].

В табл. 1 представлены результаты исследования влияния 2-недельного приема препаратов магния на экскрецию некоторых катионов с мочой у больных АГ и ИБС.

На фоне приема препаратов магния наблюдали статистически достоверное снижение выведения магния и кальция при неизменных

диурезе и уровне экскреции одновалентных катионов. Снижение экскреции магния сопровождалось достоверным повышением концентрации его в эритроцитах. В то же время содержание магния в плазме крови оставалось статистически неизменным за весь период исследования (табл. 2). Эти данные хорошо согласуются с некоторыми данными литературы [7, 8], а также с результатами наших предыдущих исследований [1, 5].

Содержание натрия в эритроцитах пациентов, принимавших препарат магния в течение 2 нед, было достоверно снижено (табл. 3). Наблюдалась достоверная обратная корреляцию между внутриклеточной концентрацией натрия и активностью Na^+ , K^+ -насоса ($r=-0,77$, $p<0,01$), что свидетельствует о том, что причиной снижения содержания натрия в клетках крови может служить повышение активности Na^+ , K^+ -АТФазы эритроцитов (см.

Таблица 4. Результаты велоэргометрического исследования толерантности к физической нагрузке у больных, получающих препараты магния на фоне базовой терапии, и у больных контрольной группы, получающих только базовую терапию

Группа	Период исследования	Показатели велоэргометрического исследования						
		ЧСС _{max}	двойное произведение на высоте нагрузки, $\times 10^{-2}$	мощность _{max} , Вт	длительность нагрузки, мин	объем выполненной работы, кг/м	депрессия ST, мм	коэффициент расходования резервов миокарда
Больные, принимающие препараты магния на фоне базовой терапии	До терапии	138±19	240±27	113±12	6,6±2,1	3362±311	0,8±0,5	6,3±0,6
	Через 2 нед	150±7*	247±34	119±12*	7,6±2,0*	3880±302*	0,5±0,3*	5,0±0,7*
Больные, получающие только базовую терапию	Исходные данные	146±7	238±27	112±11	7,2±2,1	3462±414	1,1±0,6	4,8±0,8
	Через 2 нед	150±7*	289±25*	119±13*	7,9±1,9*	4050±440*	0,8±0,4*	3,8±0,8*

Таблица 5. Липидный профиль сыворотки крови у больных, получающих препараты магния на фоне базовой терапии, и у больных контрольной группы, получающих только базовую терапию

Группа	Период исследования	Общий холестерин	ХС ЛПВП	ТГ	ХС ЛПНП	ИА
Больные, получающие базисную терапию	Исходные данные	5,92±0,98	1,14±0,36	2,24±0,48	3,68±0,72	4,82±1,11
	Через 2 нед	5,72±0,94	1,02±0,32	2,04±0,38	3,44±0,54	5,74±0,92
Больные, получающие препараты магния на фоне базисной терапии	Исходные данные	6,28±0,23	0,94±0,20	2,34±0,44	4,42±0,16	7,02±1,32
	После 2 нед приема препаратов	6,03±0,25	0,92±0,14	2,11±0,42	4,12±0,18	7,08±1,30
	Через 2 нед после отмены препаратов магния	6,18±0,26	0,90±0,18	2,24±0,36	4,26±0,22	7,06±1,30

Таблица 6. Содержание Са и Mg в некоторых тканях у больных ИБС в сочетании с АГ, получающих препараты магния на фоне базовой терапии (группа лечения), и у больных контрольной группы, получающих только базовую терапию, до и через 2 нед приема препаратов, мг/кг

Содержание Са и Mg в тканях, мг/кг	Исходно		Через 2 нед	
	лечение	контроль	лечение	контроль
Волосы				
Са+	358±72	384±98	651±254*	411±101
Mg+	51±26	57±24	58±24	64±22
Ногти				
Са+	794±161	742±764	1093±358*	812±202
Mg+	110±14	128±20	136±22*	134±2

табл. 1). Кроме того, следует отметить, что внутриклеточное содержание натрия положительно, хотя и недостоверно, коррелировало с уровнем АД. В эритроцитах больных, в наибольшей степени отреагировавших на применение базисных средств, уровень внутриклеточного натрия был минимальным. Тенденция к снижению активности Na^+/Na^+ (Na^+/Li^+)-противотранспорта (повышение его активности сопряжено с развитием АГ [6]) свидетельствует о том, что более продолжительный прием препаратов магния, возможно, способен благоприятно отразиться на состоянии сосудистого тонуса.

Изменения ЭКГ при дефиците магния различны и зависят от степени дефицита, который в конечном итоге приводит к изменениям концентрации K^+ и Ca^{2+} в клетке и внеклеточной жидкости [11]. При длительном дефиците магния на ЭКГ появляется уплощенная волна Т (иногда U), как при гипокальциемии, с которой этот дефицит связан. ЭКГ-признаки гипомagneзмии обычно связаны с увеличением синоатриального проведения и тенденцией к появлению эктопических сокращений желудочков. Удлинение интервалов P-R и Q-T отражает аритмогенный потенциал магниевых дефицита. Расширение интервала Q-T на ЭКГ может

указывать на удлинение фазы реполяризации, вызванное нарушением мембранного транспорта K^+ [4]. В нашем случае, как видно из табл. 3, признаки возможного влияния дефицита магния на исходные показатели ЭКГ (снижение амплитуды зубца Т) имели место в обеих группах больных. В то же время у больных, получавших препараты магния, по сравнению с аналогичными больными, не принимавшими этот препарат, отмечено достоверное нарастание амплитуды зубца Т, что можно, по-видимому, расценивать не как влияние базовой терапии, а как результат положительного воздействия Магне В6 на гомеостаз магния в миокарде.

При выполнении велоэргометрической нагрузки (табл. 4) у больных обеих групп отмечалось достоверное ($p < 0,05$) увеличение объема выполненной работы и снижение степени коронарной недостаточности. Этот эффект сопровождался достоверным снижением коэффициента расходования резервов миокарда и уменьшением двойного произведения, что косвенно свидетельствует о снижении потребности миокарда в кислороде. Достоверное увеличение максимальной частоты сердечных сокращений наблюдали в обеих группах больных. При этом достоверное увеличение двойного произведения на высоте нагрузки отмечено

только в контрольной группе больных, что говорит об уменьшении прироста АД на нагрузке у больных, получавших препараты магния.

Исследование липидного профиля сыворотки больных на фоне лечения препаратами магния не выявило статистически достоверных изменений уровней холестерина, липопротеидов низкой и высокой плотности (табл. 5).

Содержание Mg в тканях, обычно используемых для оценки его баланса, исходно в обеих группах достоверно не различалось. На фоне приема препаратов магния отмечено достоверное увеличение содержания магния и кальция в тканях больных, получавших препараты магния (табл. 6).

Таким образом, результаты настоящего исследования свидетельствуют о том, что умеренные, физиологически адекватные дозы магния могут положительно влиять на гомеостаз этого элемента в организме, а также на метаболизм других элементов, имеющих отношение к формированию сосудистой патологии. Препараты магния способствуют снижению потерь этого элемента и повышению его внутриклеточной концентрации. Данные результаты расширяют показания для приема препаратов магния в комплексной терапии больных сердечно-сосудистыми заболеваниями.

Список литературы

1. Есчанова Г.Т., Макаров В.Л., Янушкене Т.С., Чурина С.К. Влияние дефицита кальция и магния в питьевой воде на их гомеостаз и уровень артериального давления. Физиол. журн., 1999; 3: 54–8.
2. Кузнецов С.Р., Орлов С.Н., Чурина С.К. Влияние низких концентраций кальция и магния в питьевой воде на транспорт одновалентных катионов и кальция в эритроцитах нормотензивных крыс. БЭИМ 1991; 113(5): 471–4.
3. Орлов С.Н., Постнов И.Ю., Покудин Н.И., Кухаренко В.Ю., Постнов Ю.В. Увеличенный Na/H-обмен в эритроцитах больных гипертонической болезнью. Бюлл. эксперим. биол. и мед. 1988; 106(9): 286–9.
4. Чурина С.К., Макаров В.Л., Кузьмина-Крутецкая С.Р., Чурин К.В. Дефицит магния и сердечно-сосудистая патология. Артер. гипертен. 1996; 2: 71–7.
5. Чурина С.К., Макаров В.Л., Есчанова Г.Т., Янушкене Т.С. Дефицит магния в питьевой воде модулирует уровень артериального давления, распределение кальция и магния в тканях и компартментализацию мембраносвязанного кальция в тромбоцитах нормотензивных крыс линии WKY. Бюлл. эксп. биол. мед. 1999; 2: 183–7.
6. Canessa M, Adragna N, Solomon HS, Conolly TM, Tosteson DC. Increased sodium-lithium countertransport in red cells of patients with essential hypertension. New Engl J Med 1980; 302: 772–6.
7. Durlach J. Recommended dietary amounts of magnesium: Mg RDA. Magnesium Res 1989; 2: 195–203.
8. Durlach J, Durlach V, Rayssiguier Y, Bara M, Guet-Bara A. Magnesium and blood pressure. II. Clinical studies. Magnesium Res 1992; 5: 147–53.
9. Motoyama T, Sano H, Fukuzaki H. Oral magnesium supplementation in patients with essential hypertension. Hypertension 1989; 13: 227–32.
10. Rutherford P.A., Thomas T.H., Wilkinson R. Increased erythrocyte sodium-lithium countertransport activity in essential hypertension is due to an increased affinity for extracellular sodium. Clin Sci 1990; 79: 365–9.
11. Seelig M. Cardiovascular consequences of magnesium deficiency and loss: pathogenesis, prevalence and manifestations. Am J Cardiol. 1989; 63: 4G–21G.

Впервые опубликовано в журнале «Артериальная гипертензия», 2004.-N1.-С.25-28



МАГНЕ В₆ ПРЕМИУМ Управляй эмоциями!

ПОКАЗАНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ

Установленный дефицит магния, изолированный или ассоциированный. Комбинация следующих симптомов может свидетельствовать о дефиците магния: нервозность, раздражительность, легкие тревожные состояния, преходящая усталость, небольшие нарушения сна, признаки тревоги, такие как желудочно-кишечные спазмы или учащенное сердцебиение (без какой-либо патологии со стороны сердца), мышечные судороги, ощущение покалывания в мышцах.

СПОСОБ ПРИМЕНЕНИЯ И ДОЗЫ

Таблетки следует принимать целиком, запивая стаканом воды. *Взрослые:* 3-4 таблетки в сутки, разделенные на 2-3 приема, во время еды. *Дети в возрасте старше 6 лет (весом около 20 кг):* 10-30 мг/кг/сутки (0,4-1,2 ммоль/кг/сутки), что составляет 2-4 таблетки в сутки, разделенные на 2-3 приема, во время еды. Лечение следует прекратить после нормализации уровня магния в крови. Обычно продолжительность лечения составляет один месяц.

ПОБОЧНЫЕ ЯВЛЕНИЯ

Диарея, абдоминальная боль, кожные реакции, аллергические реакции.

ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ

Повышенная чувствительность к одному из компонентов, тяжелая почечная недостаточность (клиренс креатинина менее 30 мл/мин), одновременный прием с леводопой.

ОСОБЫЕ УКАЗАНИЯ

Таблетки предназначены только для взрослых и детей старше 6 лет. Магний может применяться при любом сроке беременности только при необходимости по назначению врача. Каждый компонент магний или витамин В6 индивидуально считается совместимым с лактацией.

УСЛОВИЯ ОТПУСКА ИЗ АПТЕК

Без рецепта.



www.sanofi.kz

ТОО «Санofi-авентис Казахстан»
050013 г. Алматы, ул. Фурманова 187 Б
Тел: 8 (727) 244 50 96
Факс: 8 (727) 258 25 96

PK-ЛС-5-N004275 от 22.07.2011

Разрешение НКЗ07VBV00000056 от 26.02.2014

ПЕРЕД ПРИМЕНЕНИЕМ ВНИМАТЕЛЬНО ИЗУЧИТЕ ИНСТРУКЦИЮ ПО ПРИМЕНЕНИЮ

Необычный тип нодулярного поражения легких при ревматоидном артрите: редкое наблюдение



Лискина И.В., Опанасенко Н.С., Загаба Л.М., Терешкович А.В.
ГУ «Национальный институт фтизиатрии и пульмонологии им. Ф.Г. Яновского
НАМН Украины», г. Киев

В статье представлено редкое наблюдение легочного проявления длительно протекающего серопозитивного ревматоидного артрита в виде бронхоцентрического гранулематоза. Детально описан алгоритм установления диагноза в контексте известных данных литературы о легочных проявлениях как осложнении ревматоидного артрита и морфологии бронхоцентрического гранулематоза.

Согласно современному определению, ревматоидный артрит (РА) представляет собой хроническое системное воспалительное заболевание соединительной ткани с прогрессирующим поражением преимущественно периферических (синовиальных) суставов по типу симметричного деструктивного полиартрита, в ряде случаев протекающее с характерными внесуставными проявлениями [1]. Специфическая иммунологическая особенность РА – выработка аутоантител класса IgM к собственным иммуноглобулинам (ревматоидный фактор – РФ), а также антител к циклическому цитруллинированному пептиду (АЦЦП) [2].

РА является не только наиболее распространенным системным заболеванием соединительной ткани [2], но и в целом одним из наиболее распространенных заболеваний человека, встречающимся у 0,42–1,3% всего населения [3], по другим данным – до 2,0% [4]. К числу наиболее часто встречаю-

щихся внесуставных проявлений РА относится поражение легких. Легочные проявления могут возникать на любой стадии, в том числе в дебюте заболевания [1, 4, 5]. В ряде случаев поражение легких становится ведущим в определении прогноза. Согласно последним данным истинная частота поражения легких при РА достигает 50%, причем именно это проявление становится непосредственной причиной смерти 10–20% пациентов [6].

Клинико-анатомические и морфологические варианты поражения легких при РА крайне разнообразны, в процесс могут вовлекаться любые отделы респираторной системы, что привело к разработке и внедрению в практику разных классификаций этой патологии [4, 7]. В частности, по локализации патологических изменений выделяют поражение: дыхательных путей, паренхимы легких, легочных сосудов, плевры и дыхательной мускулатуры [1, 7].

Другая классификация [5, 8]

предусматривает выделение первичного и вторичного поражения легких.

Приводим сокращенную схему второй классификации.

Первичное поражение дыхательной системы при РА:

- Болезни плевры:
 - неспецифический плеврит;
 - фиброз плевры.
- Заболевания дыхательных путей:
 - артрит перстнечерпаловидного сустава;
 - бронхоэктазы;
 - фолликулярный бронхолит;
 - облитерирующий бронхолит;
 - диффузный панбронхолит.
- Интерстициальные заболевания легких (ИЗЛ):
 - интерстициальная пневмония (обычная, неспецифическая, организованная, лимфоцитарная);
 - острая эозинофильная пневмония;

- диффузное повреждение альвеол;
- апикальное фибробуллезное заболевание;
- амилоидоз;
- ревматоидные узлы.

■ Сосудистые заболевания легких:

- легочная гипертензия;
- васкулит;
- диффузные альвеолярные геморрагии с капилляри-тами.

В группу **вторичных поражений дыхательной системы при РА** включены три подгруппы:

- оппортунистические инфекции (легких);
- токсическое поражение легких (как правило, медикаментами) в результате лечения;
- поражения легких в результате воздействия ингибиторов фактора некроза опухоли α (ФНО α) – развитие туберкулеза и других оппортунистических инфекций.

Вышеприведенные классификации создают только поверхностное впечатление о широком спектре возможной легочной патологии при РА; выяснение в каждом случае конкретного типа поражения легких у таких пациентов весьма затруднено в связи с неспецифичностью и сложностью дифференциальной диагностики, связанной с возможностью наличия сопутствующих заболеваний.

Приводим результаты собственного наблюдения.

Больная Ч., 48 лет, поступила в отделение торакальной хирургии и инвазивных методов диагностики ГУ «Национальный институт фтизиатрии и пульмонологии им. Ф.Г. Яновского НАМН Украины» 17.01.2013 г. с жалобами на сухой кашель, одышку при физической нагрузке, слабость, потливость.

Из анамнеза жизни: в 1987 г. выполнена аппендэктомия, в том же году был перелом левого плечевого сустава, затем в 2004–2005 гг. – удаление матки с придатками в связи с пролифе-

рирующей фибромиомой, выявлен микропнефрит, установлен диагноз хронического гайморита.

Анамнез основного заболевания: в 1979 г. у больной появились жалобы на боли в проксимальных межфаланговых суставах кистей. Проходила обследование по месту жительства, установлен диагноз РА. В течение последних 10 лет принимает преднизолон. Как удалось выяснить из анамнестических данных, пациентка принимала медикаментозное лечение по поводу РА нерегулярно, в периоды обострений самостоятельно принимала нестероидные противовоспалительные препараты. Медикаментозная терапия глюкокортикоидами была назначена районным специалистом-ревматологом в 2010 г. при плановом осмотре. На момент госпитализации пациентка принимала препарат в дозе 15 мг/сут.

В сентябре 2012 г. при прохождении планового профилактического осмотра на рентгенограмме были обнаружены изменения в легких. В нижних долях обеих легких определялись очаговые инфильтративные изменения, в некоторых из них – признаки распада. По месту жительства был выставлен следующий диагноз: двусторонняя внебольничная абсцедирующая пневмония, назначено соответствующее лечение: метрагил, локфор, метацеф, линкомицин, флуконазол. Через 2 мес. после курса лечения выполнена контрольная рентгенография – рентгенологические изменения без положительной динамики. С диагнозом: внебольничная полисегментарная абсцедирующая пневмония, легочная недостаточность 2-й степени. Микоз? Гранулематоз? – больная была направлена в ГУ «Национальный институт фтизиатрии и пульмонологии им. Ф.Г. Яновского НАМН Украины» для уточнения диагноза и определения дальнейшей тактики медицинского ведения.

В клинике Института пациентка была осмотрена пульмонологом, торакальным хирургом.

Объективные данные: нормостенического телосложения, обращают на себя внимание симметричная деформация суставов обеих кистей в виде «ласт моржа» (вследствие подвывихов в пястно-фаланговых суставах), чувство выраженной утренней скованности. На наружной поверхности межфаланговых и пястно-фаланговых суставов – немногочисленные подкожные узелки. Грудная клетка нормостеническая, симметричная, частота дыхания – 18 в 1 мин., перкуторно – ясный легочный звук, аускультативно – везикулярное дыхание.

При дополнительном опросе пациентка отмечала наличие непостоянных болей в области суставов кистей и стоп, незначительную припухлость, преимущественно мелких суставов кистей. Крупные суставы – без выраженной деформации.

Выполнена обзорная рентгенография органов грудной клетки. В нижних отделах обеих легких множественные округлые образования разных размеров с нечеткими контурами, в некоторых из них – деструктивные изменения, корни легких структурны, внутригрудные лимфатические узлы не определяются, не увеличены. Заключение: множественные абсцессы в легких? Аспергиллез?

Был назначен серологический тест на аспергиллез, его результат – отрицательный. Торакальным хирургом до получения результатов серологического теста было назначено консервативное лечение: внутривенно тиенам 0,5 г 3 раза в сутки, амикацин 1,0 г 1 раз в сутки.

При поступлении в клинику было проведено стандартное клинико-лабораторное обследование. Общий анализ крови: лейкоциты $6,8 \times 10^9/\text{л}$, эритроциты $3,95 \times 10^{12}/\text{л}$, гематокрит 116 г/л, тромбоциты $288 \times 10^9/\text{л}$, СОЭ 17 мм/ч. Общий анализ мочи: желтого цвета, мутная, удельный вес 1027, реакция кислая, резко положительный результат на наличие кетоновых тел, эпителий

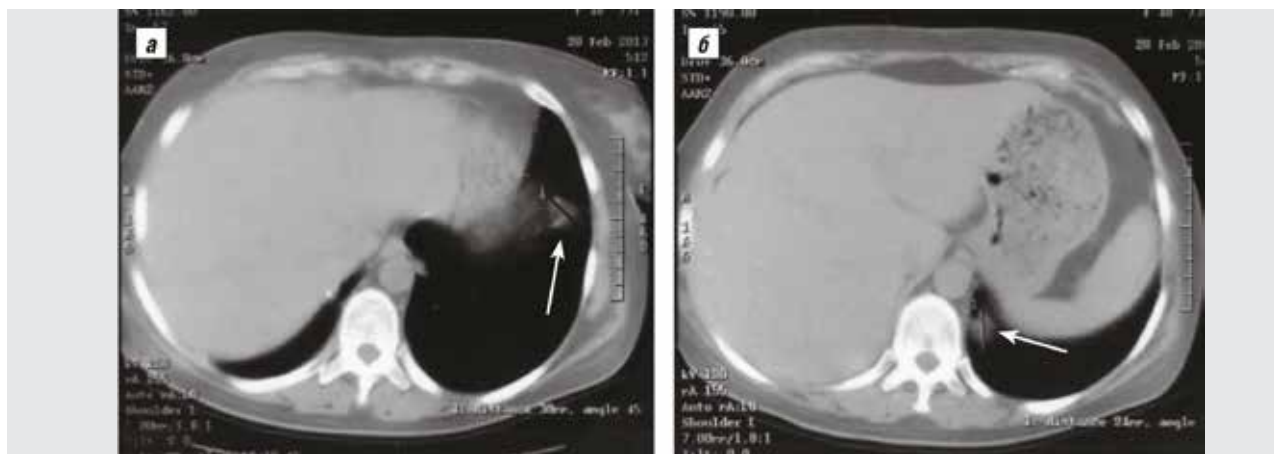


Рисунок 1. КТ легких больной Ч. В нижних отделах легких определяются нодулярные образования (стрелки)

плоский до 10–15 в поле зрения, переходный – 3–6 в поле зрения, слизь в малом количестве, кристаллы оксалатов – до 5 в поле зрения.

В стационаре также трижды был выполнен забор мокроты для лабораторного исследования на наличие кислотоустойчивых палочек – результат отрицательный. В биохимическом анализе крови патологии не выявлено, за исключением повышенного содержания γ -глутамилтрансферазы (59,4 при норме 6–42 Ед/л). Коагулограмма без особенностей. При бактериологическом исследовании промывных вод содержимого бронхиального лаважа роста патологической микрофлоры не выявлено. Проведено серологическое исследование сыворотки крови: АЦЦП – 149,1 ед/мл (норма до 3,0 ед/мл), антистрептолизин О – 192,0 МЕ/мл (норма до 200,0 МЕ/мл), С-реактивный белок – 5,95 мг/л (норма до 5,0 мг/л), РФ – 170,3 МЕ/мл (норма до 14,0 МЕ/мл).

Результаты мультиспиральной компьютерной томографии (КТ) органов грудной клетки от 22.01.2013 г.: справа в нижней доле (S_8, S_{10}) и слева в S_{1+2}, S_8, S_{10} видны дополнительные полостные образования, в одних – определялось содержимое, заполняющее полость на половину объема, в других – уровень жидкости. В прилежащей легочной паренхиме – выраженные фиброзные изменения. Трахея, главные бронхи проходимы. Внутригрудные лимфатические узлы не увеличены. Жидкость в



Рисунок 2. Общий вид резецированного кусочка легкого больной Ч. Отчетливо определяется бело-желтый очаг с полостью деструкции (стрелка)

плевральных полостях не определяется. При сопоставлении указанной картины с результатами КТ от 26.12.2012 г. отмечено незначительное увеличение размера полости в S_8 левого легкого. Заключение: КТ-признаки полостных образований в обоих легких (нельзя исключить грибковое поражение; рис. 1).

Выполнена фибробронхоскопия (21.01.2013) – патологии трахеи и доступных осмотру бронхов не выявлено.

В связи с неоднозначной картиной, полученной при проведении мультиспиральной КТ органов грудной клетки, было принято решение о проведении биопсии легкого для верификации патологических изменений. 23.01.2013 г. выполнена видеоассистированная биопсия S_8, S_{10} правого легкого. Интраоперационно в S_8 и S_{10} правого легкого определялись плотные образования диаметром до 3,0 см, на диафрагме также определялось образование диаметром до 1,0 см.

Содержимое полости деструкции правого легкого было направлено в специализированный медицинский диагностический центр «Евролаб» в лабораторию микробиологии на бактериологический посев. Получено заключение (30.01.2013): роста патогенной микрофлоры не обнаружено. Послеоперационный период протекал без осложнений, пациентка в удовлетворительном состоянии выписана для амбулаторного лечения по месту жительства.

Гистологическое исследование операционного материала. Макроскопическое описание: представлены два небольших фрагмента легочной паренхимы. Ткань серо-розового цвета, содержащая участки округлой формы образований с центральной зоной распада, окруженных псевдокапсулой желтоватого цвета (более плотной по сравнению с обычной легочной паренхимой; рис. 2), и несколько фрагментов визуальнo утолщенной париетальной плевры.

Результаты микроскопического исследования: в паренхиме легкого наблюдается крупноочаговая деструкция стенок бронхиол/мелких бронхов: в центре – типичные элементы содержимого бронхиальной пробки (нити фибрина, элементы крови, сегментоядерные нейтрофилы, клетки эпителия), по периферии – частично сохраненные структуры стенки бронхиолы, с формированием воспалительно-клеточного вала, представленного гистиоцитами, лимфоцитами, макрофагами, эозинофилами. Среди клеточного инфильтрата определяются остатки мышечных волокон стенок бронхиол. Наряду с этим наблюдается неравномерное склерозирование стенок близко расположенных сосудов крупного и среднего калибра. Parietalная плевро значительно утолщена вследствие хронического неспецифического воспалительного процесса: наблюдаются неравномерный склероз стенок сосудов, периваскулярный гиалиноз с очаговыми отложениями вторичного парамилоида, умеренная инфильтрация лейкоцитарными клетками. Заключение: морфологические изменения в ткани легкого наиболее характерны для бронхоцентрического гранулематоза (БГ; рис. 3, 4). В первую очередь необходимо

исключить грибково-бактериальную природу заболевания.

В качестве казуистического проявления возможно рассматривать вариант диагноза ревматического заболевания, для которого характерно поражение париетальной плевры.

Для исключения грибковой природы заболевания была проведена ШИК-реакция в серийных срезах ткани. Заключение: элементов грибов не обнаружено.

Дополнительно гистологические препараты консультированы независимым специалистом-морфологом гистологической лаборатории консультативно-диагностического центра CSD Health care, имеющего лицензию Министерства здравоохранения Украины. Макроскопическое описание операционного материала: кусочек легкого 4×1,5×1,0 см, висцеральная плевро буро-розового цвета с мелкими коричневыми пятнами, на разрезе в легочной паренхиме определяется зона распада с формированием полости деструкции неправильной формы. Стенка полости толщиной около 2 мм, образована тканью желто-серого цвета. Микроскопическое описание: в биоптате ткань легкого с прилегающей висцеральной плеврой, с облитерацией просветов бронхов

воспалительной грануляционной тканью и массивным некрозом в центре с «обломками» ядер, окруженным валом из гистиоцитов. В стенке бронхов и прилегающей ткани легкого наблюдаются ангиоматоз, выраженная воспалительно-клеточная инфильтрация из лимфоцитов, плазмоцитов, нейтрофилов, макрофагов и единичных эозинофилов, мелкие ателектазы. Сосуды не повреждены.

При ШИК-реакции элементов гриба не обнаружено.

Заключение: морфологическая картина соответствует БГ, который может быть как самостоятельным заболеванием, так и проявлением РА.

После проведения биопсии легкого пациента была консультирована в Киевском городском кардиоревматологическом диспансере. Заключение ревматолога (окончательный клинический диагноз): РА, полиартрит, серопозитивный и АЦЦП-позитивный вариант, активность III с системными проявлениями: ревматоидные узелки над суставами; в легких – ревматоидный легочный нодулез, рентгенологическая стадия III.

Обсуждение

Известно, что среди пораженных легких, описанных у больных

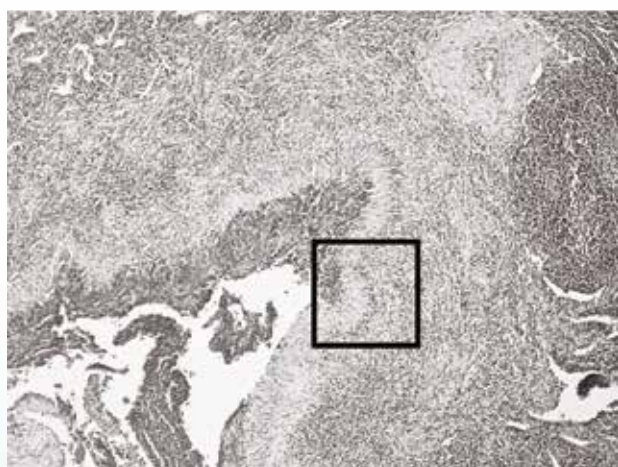


Рисунок 3. Общий вид очага поражения при малом увеличении. В полости деструкции – некротические массы, клеточный детрит, нити фибрина (нижний левый угол). Полость ограничена «частоколом» из плотно расположенных гистиоцитов, к периферии от них – широкая зона плотного воспалительно-клеточного инфильтрата. Окраска гематоксилином и эозином, ув. 40

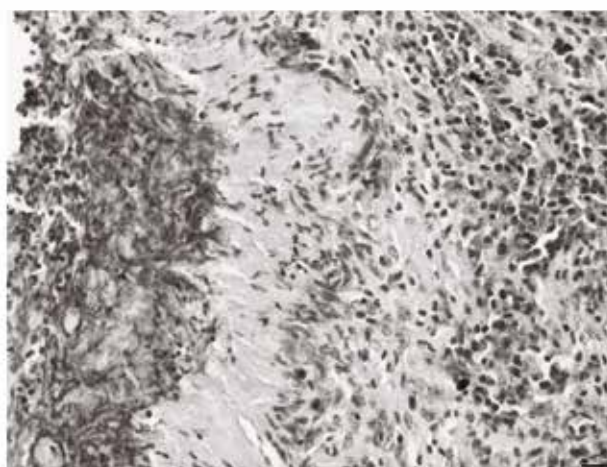


Рисунок 4. Край области деструкции (фрагмент рис. 3). В центре – расположение гистиоцитов в виде частокола. Слева от них – содержимое полости деструкции, справа – типичный воспалительно-клеточный инфильтрат из мононуклеаров, плазмоцитов, эозинофилов. Окраска гематоксилином и эозином, ув. 200

РА, наиболее часто встречаются плеврит, ИЗЛ (хронический интерстициальный пневмонит), достаточно часто выявляют патологию воздухоносных путей; более редкие варианты – легочный васкулит и ревматоидные узлы [6]. Другие формы легочных поражений описываются намного реже. На наш взгляд, эти так называемые «другие» формы, типа бронхиолитов, бронхоэктазов, токсического поражения легких и т.п., в реальности встречаются чаще, но клиницисты, как правило, относят их в рубрику хронического обструктивного заболевания легких или рассматривают в качестве ассоциированной отдельной нозологии. К сожалению, это связано с тем фактом, что многие пациенты с истинным РА вовремя не получают специализированной помощи, а диагноз им устанавливают специалисты общей медицинской практики, чаще всего терапевты (при дебюте РА в виде патологии легких – соответственно пульмонологи).

В нашем случае при патологоанатомическом микроскопическом исследовании материала открытой биопсии легкого стоял вопрос дифференциальной диагностики, прежде всего, ревматоидных узлов как единственного специфичного для РА поражения легких [6] и собственно редкого варианта поражения легких в виде БГ. Следует отметить, что последний указанный тип легочного поражения, по данным литературы, крайне редко встречается у пациентов с РА [9, 10]. Кроме того, при морфологическом подтверждении диагноза БГ требовалось уточнение его истинной природы, т.е. дифференциальная диагностика с иными возможными причинами его развития.

Морфология БГ подробно описана в монографии А.А. Katzenstein [9]. Для этой патологии определяющим звеном является начало воспалительного процесса в стенке бронхиол (или дистальных порций мелких брон-

хов) с распространением воспаления на соседнюю паренхиму легкого. На стадии выраженных изменений определяется субтотальное разрушение слизистой оболочки и всей стенки бронхиолы вследствие гранулематозной воспалительной реакции, и очаг напоминает крупную типичную гранулему с центральным некрозом, для которой, однако, характерно расположение возле легочной артерии. В ряде случаев необходима специальная окраска препарата на эластин для выявления сохранных эластических слоев артерии. В ряде наблюдений зона некроза (остатки разрушенной бронхиолы) часто окружена компактно сгруппированными гистиоцитами, формирующими структуру в виде частокола. Некротические массы содержат клеточный детрит, пикнотичные ядра, эозинофильные гранулы, казеоз не характерен. Иногда в таких массах определяют нити гриба, но без очевидной инвазии инфекции в живую ткань. Обычно в окружающем клеточном инфильтрате много эозинофилов, они смешаны с плазматическими клетками, лимфоцитами, гистиоцитами и, иногда, многоядерными клетками. Расположенные по соседству с очагом поражения артерии, как правило, не подвержены тотальному воспалению, может отмечаться некоторое утолщение интимы, возможна инфильтрация их стенок лимфоцитами, плазматическими клетками и эозинофилами. Истинные некрозы артериальных стенок обычно отсутствуют.

При поражении мелких бронхов очень характерно наличие структур слизистой пробки в области деструкции.

Что касается природы развития этой патологии, то единого этиологического фактора не выявлено. По данным литературы, наиболее часто она возникает у пациентов, страдающих бронхиальной астмой, при аллергическом бронхопульмональном аспергиллезе, инфекциях и не-

которых других заболеваниях [9, 11]. Тем не менее, описаны случаи развития БГ именно при nodularном типе ревматического заболевания.

Легочные узлы – также редкая манифестация РА, они встречаются менее чем у 0,5% пациентов. В литературе отмечают, что такой тип поражения характерен для больных с классическим полиартритом и высоким уровнем РФ, преимущественно у мужчин. Узелки могут формироваться как в легких, так и в плевре, их размеры варьируют от нескольких миллиметров до нескольких сантиметров. Типичное расположение – субплевральное, как правило, в верхних долях легких [6, 12]. Кроме того, не характерно сочетание этого варианта поражения с экссудативным плевритом и поражением интерстиция легких. В 50% случаев таких узлов на месте их возникновения в последующем определяется полость распада. В основе формирования ревматоидных узелков лежат иммунопатологические реакции, в результате которых активируются процессы дезорганизации соединительной ткани (мукоидное, фибриноидное набухание, фибриноидный некроз) и формируется очаг продуктивного воспаления [6].

Некробиотические узлы по гистологическому строению идентичны подкожным ревматоидным узелкам. Они представляют собой некротический центр, окруженный частоколом из гистиоцитов, к которому плотно прилежит воспалительно-клеточный валик из лимфоцитов, плазматических клеток, немногочисленных макрофагов. Весьма характерным признаком РА является вовлечение в патологический процесс висцеральной плевры. Не характерно присутствие множества многоядерных клеток, нейтрофилов и эозинофилов в этом инфильтрате. В близлежащей паренхиме возможны явления умеренно выраженного васкулита [9].

С позиций патологической анатомии клеточная характеристика как ревматоидного узелка, так и очага БГ очень сходна, что объясняется единой природой неспецифических иммунопатологических реакций организма человека. Принципиальным отличием в установлении морфологического диагноза служит четкое обнаружение в центре очага поражения фрагментов стенки бронхиолы (мелкого бронха), а также, возможно, типичного внутреннего содержимого просвета бронхиолы (слизистой пробки). В срезах ткани также необходимо выявлять близко расположенную легоч-

ную артерию. Кроме того, всегда следует исключать возможность инфекционной природы поражения.

В литературе имеются описания единичных случаев развития БГ у больных РА [13, 14]. Среди пациентов были как мужчины, так и женщины. Упоминается локализация поражения в нижних долях легких. Авторы обращают внимание, что подобные легочные поражения обычно развиваются на фоне длительного течения основного заболевания (РА), не менее 5–8 лет.

Таким образом, с учетом длительно текущего основного заболевания, а именно – серо-

позитивного варианта РА, особенностей рентгенологической картины, а также результатов микробиологического исследования биоматериала, расширенного морфологического исследования биопсий легкого, был выставлен диагноз БГ легких как легочного проявления основной патологии. По сути, развитие БГ легких в представленном клиническом случае является свидетельством системности поражения организма при РА на фоне общей высокой иммунологической активности, о чем свидетельствуют показатели общепринятых лабораторных маркеров РА (АЦЦП, РФ).

Список литературы

1. Илькович М.М., Кокосов А.Н., редакторы. Интерстициальные заболевания легких: Руководство для врачей. Санкт-Петербург: Нормедиздат; 2005. 560 с. [Il'kovich M.M., Kokosov A.N., editors. Interstitial'nye zabolevaniya legkikh: Rukovodstvo dlya vrachei. St-Petersburg: Normedizdat; 2005. 560 p.]
2. Чучалин А.Г., редактор. Пульмонология: Национальное руководство. Москва: ГЭОТАР-Медиа; 2009. 960 с. [Chuchalin A.G., editor. Pul'monologiya: Natsional'noe rukovodstvo. Moscow: GEOTAR-Media; 2009. 960 p.]
3. Мазуров В.И., Лида А.М. Ревматоидный артрит. Санкт-Петербург: МедМассМедиа; 2000. [Mazurov V.I., Lila A.M. Revmatoidnyi artrit. St-Petersburg: MedMassMedia; 2000.]
4. Бестаев Д.В., Каратеев Д.Е., Насонов Е.Л. Интерстициальное поражение легких при ревматоидном артрите. Научно-практическая ревматология. 2012; 50 (6): 63–9. [Bestaev D.V., Karatayev D.E., Nasonov E.L. Interstitial lung involvement in rheumatoid arthritis. Rheumatology Science and Practice. 2012; 50 (6): 63–9.]. DOI: <http://dx.doi.org/10.14412/1995-4484-2012-1296>.
5. Насонов Е.Л., Насонова В.А., редакторы. Ревматология: Национальное руководство. Москва: ГЭОТАР-Медиа; 2008. [Nasonov E.L., Nasonova V.A., editors. Revmatologiya: Natsional'noe rukovodstvo. Moscow: GEOTAR-Media; 2008.]
6. Цветкова О.А., Варшавский В.А., Фоминых Е.В. и др. Редкий вариант поражения легких при ревматоидном артрите. Пульмонология. 2011; (5): 113–8. [Tsvetkova O.A., Varshavskii V.A., Fominykh E.V., et al. Redkii variant porazheniya legkikh pri revmatoidnom artrite. Pul'monologiya. 2011; (5): 113–8.]
7. Петрова Д.В., Шойхет Я.Н., Берестов С.А., Дорохов А.Е. Клинические особенности ревматоидного артрита, протекающего с поражением органов дыхания. Сибирский медицинский журнал (Томск). 2012; 27 (2): 70–4. [Petrova D.V., Shoikhet Ya.N., Berestov S.A., Dorokhov A.E. Cinical manifestations of rheumatoid arthritis accompanied by pulmonary involvement. Sibirskii meditsinskii zhurnal (Tomsk). 2012; 27 (2): 70–4.]
8. Brown K.K. Rheumatoid lung disease. Proc Am Thorac Soc. 2007; 4 (5): 443–8. DOI: <http://dx.doi.org/10.1513/pats.200703-045MS>.
9. Katzenstein A.A. Surgical pathology of non-neoplastic lung disease. Philadelphia: W.B. Saunders Company; 1982. 430 p.
10. Bonafede R.P., Benatar S.R. Bronchocentric granulomatosis and rheumatoid arthritis. Br J Dis Chest. 1987; 81 (2): 197–201. DOI: [http://dx.doi.org/10.1016/0007-0971\(87\)90141-0](http://dx.doi.org/10.1016/0007-0971(87)90141-0).
11. Hernandez-Perez J.M., Perez-Negrin L. Idiopathic bronchocentric granulomatosis. Arch Bronconeumol. 2006; 42 (1): 45–6. DOI: <http://dx.doi.org/10.1157/13083281>.
12. Herrero H.G., Sarasa M.F., Marco I.R., de Eulate Martin-Moro I.G. Pulmonary rheumatoid nodules: presentation, methods, diagnosis and progression in reference to 5 Cases. Reumatol Clin. 2012; 8 (4): 212–5.
13. Berendsen H.H., Hofstee N., Kapsenberg P.D., et al. Bronchocentric granulomatosis associated with seropositive polyarthritis. Thorax. 1985; 40 (5): 396–7. DOI: <http://dx.doi.org/10.1136/thx.40.5.396>.
14. Bes C., Kilicgün A., Talay F., et al. Bronchocentric granulomatosis in a patient with rheumatoid arthritis. Rheumatol Int. 2012; 32 (10): 3261–3. DOI: <http://dx.doi.org/10.1007/s00296-010-1495-1>.

Дигидропиридиновые антагонисты кальция в лечении артериальной гипертензии у женщин: фокус на лерканидипин



Барышникова Г.А., Чорбинская С.А., Степанова И.И.
Учебно-научный медицинский центр УД Президента РФ, г. Москва

В статье обсуждаются особенности течения артериальной гипертензии (АГ) у женщин и обзор исследований, посвященных как монотерапии, так и комбинированного лечения АГ этой категории пациентов с использованием лерканидипина – дигидропиридина III поколения.

Артериальная гипертензия (АГ) является важнейшим фактором риска сердечно-сосудистой заболеваемости и смертности в России. Распространенность артериальной гипертензии среди взрослого населения составляет 39,5% [1]. По данным эпидемиологических исследований, после 50 лет распространенность АГ у женщин значительно возрастает, достигая у женщин старшей возрастной группы 70–75% [2]. При этом увеличивается риск развития ИБС в 3 раза, мозгового инсульта – в 7 раз. По данным крупномасштабного исследования WHI (Women's Health Initiative), распространенность АГ у женщин в постменопаузе увеличивается с возрастом; при этом степень снижения эффективности антигипертензивной терапии также прямо пропорциональна возрасту пациенток [3].

Артериальная гипертензия у женщин имеет ряд особенностей, например женщины чаще бывают солечувствительными, то есть ограничение ими употребления поваренной соли оказывается более эффективным в плане снижения артериального давления (АД), чем у мужчин. У женщин чаще встречается такой, неблагоприятный в отношении прогноза, вариант АГ как изолированная систолическая артериальная гипертензия

(ИСАГ), когда наряду с повышением систолического АД отмечается нормальное или даже сниженное диастолическое АД (следовательно, у женщин имеется более высокое пульсовое давление, являющееся фактором риска сердечно-сосудистых осложнений), чаще регистрируется вариабельность АД. Причем систолическое АД с возрастом у женщин увеличивается более резко (из-за развивающегося дефицита эстрогенов), и даже умеренная АГ у женщин чаще сопровождается развитием сердечно-сосудистых осложнений по сравнению с мужчинами [4].

У женщин, страдающих АГ, чаще встречается гипертрофия левого желудочка (ГЛЖ), причем по данным исследования HOT (Hypertension Optimal Treatment), у женщин чаще встречается концентрическая ГЛЖ (у 53% по сравнению с 40% у мужчин), чаще сопровождающаяся развитием сердечно-сосудистых осложнений, таких как инфаркт миокарда, сердечная недостаточность, нарушения ритма, внезапная смерть [3].

Информированность об имеющейся АГ и охват лечением среди женщин, как правило, выше по сравнению с мужчинами, однако, как

отмечалось выше, эффективность лечения уменьшается с возрастом: если до 50 лет эффективно лечится каждая пятая женщина, то в последующем их число уменьшается до 8% и даже до 1,5% – в старшей возрастной группе. По последним данным [5], эффективность лечения АГ у женщин в России достигает 27% против 18% – у мужчин.

По данным Фремингемского исследования, вклад АГ в риск развития сердечно-сосудистых заболеваний у женщин в постменопаузе является достоверно большим, чем у мужчин того же возраста. Поэтому выбор эффективных антигипертензивных препаратов с хорошо изученным профилем безопасности для лечения женщин чрезвычайно важен.

Европейские и Российские рекомендации по диагностике и лечению АГ [1, 6].

Согласно им, выделяют пять основных классов антигипертензивных препаратов: диуретики, бета-адреноблокаторы, антагонисты кальция (АК), ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента и блокаторы ангиотензиновых рецепторов. Дигидропиридиновые АК привлекательны



Таблица 1. Классификация антагонистов кальция (T.Toyo-Oka T., Nayler W.G. Third generation calcium blockers. Blood Pressure 1996; 5:206–8).

Химическая структура	I поколение	II поколение		III поколение
		IIa	IIb	
Дигидропиридины	Нифедипин	Нифедипин SR/GITS Фелодипин ER Исрадипин SR	Исрадипин Нимодипин Нисолдипин	Амлодипин Лацидипин Лерканидипин
Фенилалкиламины	Верапамил	Верапамил SR		
Бензотиазепины	Дилтиазем	Дилтиазем SR		

доказанным органопротективным действием, включая кардио- и ангиопротективные эффекты, метаболической нейтральностью, минимумом противопоказаний, что делает их препаратами первого ряда, особенно у пациентов с ИСАГ, с сопутствующей ИБС, атеросклерозом сонных и коронарных артерий. К их несомненным достоинствам относится также сохранение эффективности при одновременном приеме нестероидных противовоспалительных препаратов. Для лечения АГ рекомендуется применять исключительно АК II–III поколений (пролонгированного действия) (табл. 1), которые достоверно снижают риск развития сердечно-сосудистых осложнений, а по способности снизить риск инсульта даже являются лидерами среди прочих антигипертензивных препаратов (исследования ALLHAT, VALUE). При проведении мета-анализа 13 крупных исследований (включавшего около 104 тыс. пациентов с АГ) также было продемонстрировано достоверное снижение риска развития инсульта при терапии дигидропиридиновыми АК, причем это снижение не было напрямую связано с влиянием на уровень АД [7].

Наряду с амлодипином и лацидипином к антагонистам кальция (АК) III поколения относится препарат лерканидипин, обладающий рядом преимуществ перед прочими АК. Прежде всего следует подчеркнуть более высокую сосудистую селективность лерканидипина по сравнению с амлодипином, фелодипином, лацидипином (рис. 1) [8] и его более высокой липофильность.

Лерканидипин, как и другие АК дигидропиридинового ряда, образимо связывается с кальциевыми каналами L-типа гладкомышечных клеток сосудов, что сопровождается

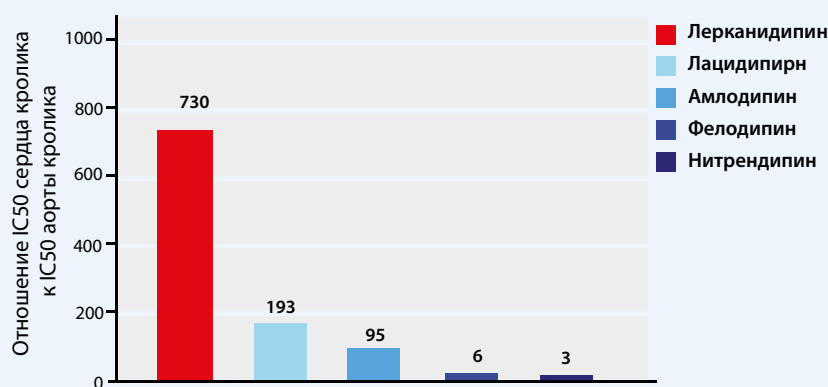


Рисунок 1. Тропность к мембранам сосудов различных дигидропиридиновых антагонистов кальция

ется вазодилатацией, снижением периферического сосудистого сопротивления и снижением АД без существенного повышения частоты сердечных сокращений (ЧСС). Благодаря высокой липофильности и, соответственно, высокому мембранному коэффициенту распределения (мембранная фармакокинетика), лерканидипин депонируется внутри двойного липидного слоя мембран гладкомышечных клеток сосудов. Способность лерканидипина накапливаться в мембране обеспечивает продолжительную блокаду кальциевых каналов при относительно недолгом периоде циркуляции препарата в крови (2–5 ч.). В результате сосудорасширяющее и, соответственно, антигипертензивное действие препарата зависит именно от концентрации его в клеточной мембране, а не в плазме, как у других АК (с плазменной фармакокинетикой). Антигипертензивный эффект лерканидипина развивается постепенно и сохраняется длительно (коэффициент Т/Р превышает 83%), что обеспечивает эффективность терапии при однократном применении препарата в сутки.

В исследовании ELYPSE изучали антигипертензивную эффективность лерканидипина в дозе 10 мг/сут. у 9059 пациентов с АГ I–II степени [9]. Уже через месяц отмечено снижение систолического АД – на $13,5 \pm 11,5$, диастолического АД – на $9,4 \pm 7,7$ мм рт. ст. (рис. 2). Через 3 мес. отмечено нарастание антигипертензивного эффекта и, что очень важно, незначительное, но достоверное ($p < 0,01$) уменьшение ЧСС по сравнению с исходными показателями (как известно, увеличение ЧСС сопровождается увеличением риска сердечно-сосудистых осложнений).

У лиц с мягкой и умеренной АГ монотерапия лерканидипином в дозе 10 мг/сут. на протяжении 4-х недель приводила к нормализации АД в 72–89% случаев [10], увеличение дозы лерканидипина до 20 мг/сут. достоверно усиливало его антигипертензивный эффект [11].

У больных с тяжелой АГ при назначении лерканидипина 20 мг/сут. через месяц ежедневного приема препарата диастолическое АД снизилось на 22 мм рт. ст. У пожилых пациентов с ИСАГ применение лерканидипина в суточной дозе 10–20 мг в течение

8 нед. позволило достичь снижения систолического АД на 32 мм рт. ст. [12].

В многоцентровом рандомизированном исследовании COHORT сравнили эффективность и переносимость лерканидипина (в дозе 10–20 мг/сут.), амлодипина и лацидипина у 828 лиц старше 60 лет. Во всех трех группах достигнуто сопоставимое снижение АД – на 20/10 мм рт. ст. через 4 нед. и на 30/14 мм рт. ст. – через 6 месяцев терапии [13]. Периферические отеки значительно чаще развивались в группе амлодипина (19%) и чаще приводили к отмене препарата (8,5%) по сравнению с лерканидипином (соответственно 9,0% и 2,1%). Частота других побочных эффектов в группах амлодипина и лерканидипина не отличалась.

В одном из исследований изучалась эффективность лерканидипина у женщин с мягкой и умеренной АГ в период постменопаузы: через 6 мес. монотерапии АД нормализовалось у 49% женщин [14].

Выше уже упоминалось о более частом развитии у женщин по сравнению с мужчинами ГЛЖ. Поскольку ГЛЖ является прогностически неблагоприятным признаком в отношении риска развития ИМ и внезапной смерти, способности антигипертензивных препаратов вызывать ее регресс придается большое значение. Было показано, что по способности обеспечить регресс гипертрофии миокарда левого желудочка у лиц с АГ, лерканидипин превосходит блокатор рецепторов ангиотензина II лозартан (рис. 3) и сопоставим с ингибитором АПФ эналаприлом [15, 16]. Подобно другим АК, лерканидипин улучшает эндотелий-зависимую вазодилатацию, обладает антиатерогенным действием, несвязанным с его антигипертензивной активностью.

В отличие от большинства дигидропиридиновых антагонистов кальция, лерканидипин обладает также и нефропротективным действием. По данным М. Sabbatini и соавт. [17], лерканидипин расширяет не только приносящие, но и выносящие артериолы почечных клубочков, предупреждая тем самым повреждение гломерулярного аппарата у крыс со спонтанной гипертензией. По мнению авторов, именно с этим связано наличие у лерканидипина нефропротективного действия, которое было убедительно продемонстрировано в

Исследование в условиях ежедневной клинической практики (исследование ELYPSE)

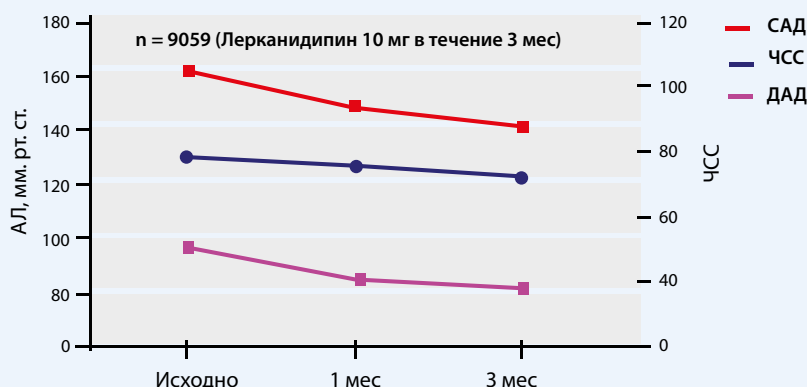
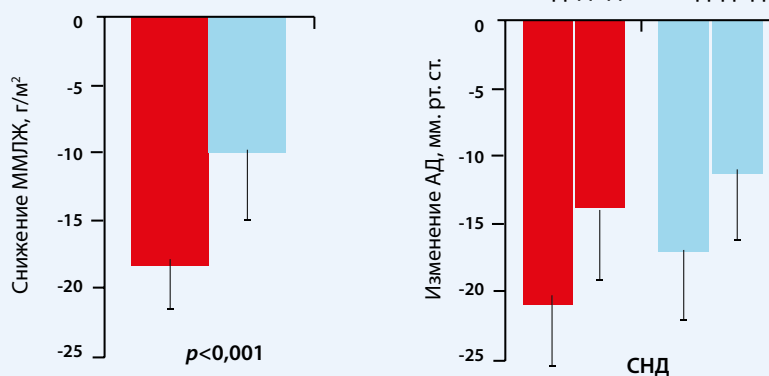


Рисунок 2. Влияние лерканидипина на систолическое и диастолическое АД, ЧСС

Время наблюдения – 12 мес



Лозартан 50–100 мг/сут
Лерканидипин 10–20 мг/сут

Рисунок 3. Сравнительная противогипертензивная эффективность и влияние на гипертрофию левого желудочка лозартана и лерканидипина

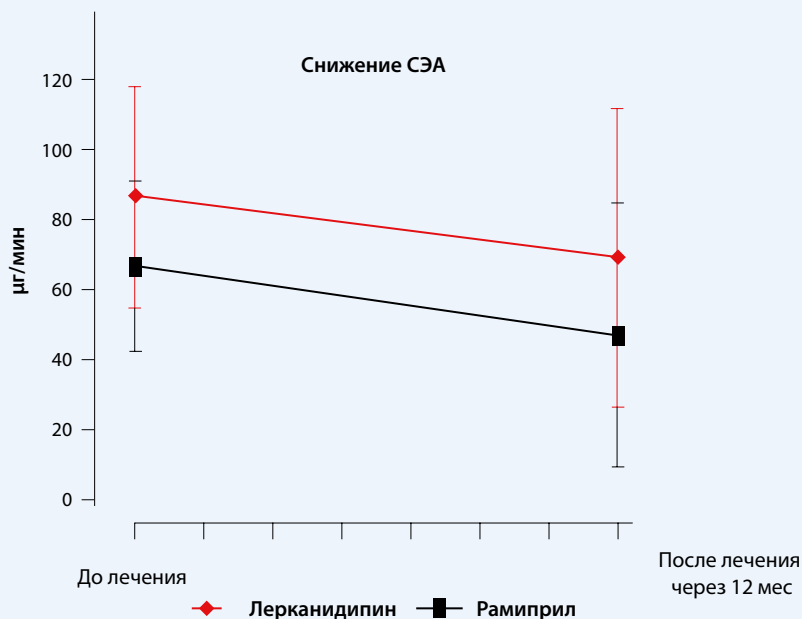


Рисунок 4. Влияние лерканидипина и рамирилла на скорость экскреции альбумина (исследование DIAL)



исследованиях DIAL и ZAFRA.

В рандомизированном двойном слепом контролируемом исследовании DIAL [18], в которое были включены 180 больных АГ, имеющих сахарный диабет 2 типа и персистирующую микроальбуминурию, было показано, что лерканидипин (10 мг/сут.) и рамиприл (5 мг/сут.) сопоставимы по способности снижать уровень экскреции альбумина. Лерканидипин вызывал значительное снижение уровня экскреции альбумина по сравнению с исходным уровнем, причем статистически значимых различий по сравнению с рамиприлом не отмечалось (рис. 4).

В исследование ZAFRA [19] были включены 175 пациентов с хронической почечной недостаточностью (ХПН) различной этиологии, получавшие ингибиторы АПФ или блокаторы рецепторов ангиотензина II, у которых, несмотря на это, сохранялось повышение АД и протеинурия. Через 6 мес. после присоединения лерканидипина в дозе 10 мг/сут. увеличилось число больных с целевым уровнем АД, снизилась протеинурия, улучшилась функция почек (рис. 5). Таким образом, можно утверждать, что лерканидипин, благодаря своим уникальным нефропротективным свойствам, занимает особое место среди АК дигидропиридинового ряда в лечении диабетической нефропатии и недиабетических заболеваний почек, в том числе у пациентов с ХПН.

У больных пожилого возраста лерканидипин выглядит особенно привлекательным, поскольку, снижая АД, он улучшает мозговой кровоток (рис. 6) [20]; в этом отношении лерканидипин подобен нимодипину, назначаемому неврологами при субарахноидальных кровоизлияниях. А по способности уменьшать отношение толщины стенки церебральной артерии к ее просвету лерканидипин в экспериментальном исследовании на крысах со спонтанной гипертензией превосшел такие антигипертензивные препараты, как гидралазин, манидипин, нимодипин [21]. Важна еще и очень хорошая переносимость лерканидипина у пожилых пациентов. Во всяком случае, частота побочных эффектов у пожи-

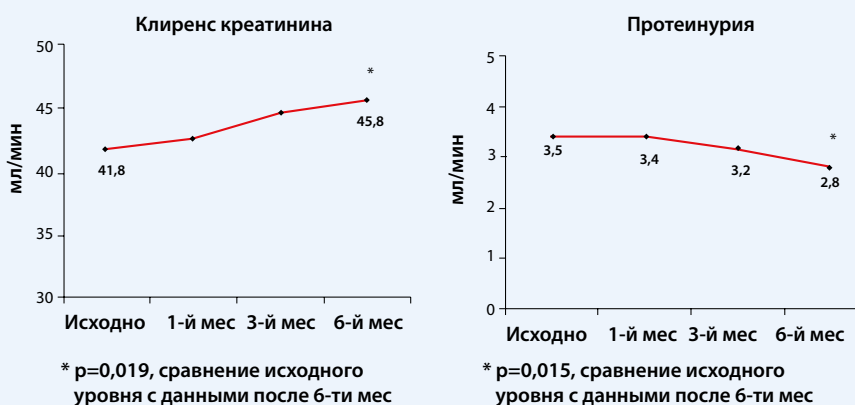


Рисунок 5. Влияние лерканидипина на функцию почек и протеинурию у больных ХПН в исследовании ZAFRA

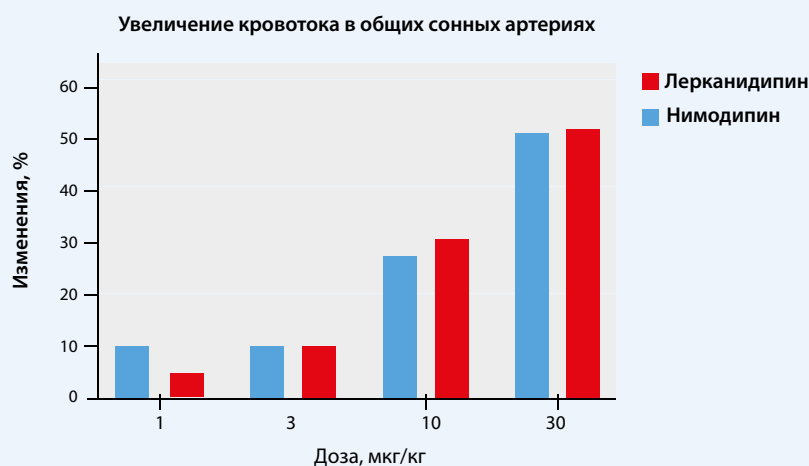


Рисунок 6. Влияние на кровоток в общих сонных артериях лерканидипина и нимодипина

лых (5,4%) и более молодых пациентов (6,6%) достоверно не отличалась [22].

Лерканидипин не ухудшает липидный и углеводный виды обмена, более того в исследовании M. Safiero и соавт. [23] при назначении лерканидипина в дозе 10–20 мг 355 больным с умеренной АГ через 12 мес. число больных с отклонением от нормы уровня глюкозы, общего холестерина и креатинина достоверно уменьшилось (рис. 7).

Известно, что при применении антигипертензивных препаратов у женщин чаще выявляются побочные эффекты. По данным исследования TOMHS (Treatment Of Mild Hypertension Study) [24], у женщин зарегистрировано в 2 раза больше нежелательных явлений, чем у мужчин. У женщин чаще развиваются гипокалиемия и гипонатриемия на фоне терапии диуретиками, сухой кашель на фоне приема ингибиторов АПФ, отеки голеней на фоне терапии

антагонистами кальция. Отеки голеней нередко приводят к отказу женщин от продолжения терапии дигидропиридиновыми антагонистами кальция.

Хорошая переносимость лерканидипина была продемонстрирована в целом ряде исследований. В исследовании C. Borghi и соавт. [25] перевод пациентов, получавших такие АК как амлодипин, нифедипин GITS и фелодипин, на терапию лерканидипином в дозе 10–20 мг/сут. привел к достоверному снижению частоты головных болей, приливов и отеков голеней через 4 недели терапии. При возврате к предыдущей терапии возвращались и ранее выявляемые побочные эффекты (рис. 8), что, несомненно, свидетельствует о лучшей переносимости лерканидипина по сравнению с вышеперечисленными АК. Лерканидипин хорошо переносился и в вышеупомянутом исследовании M. Safiero с соавт. [26]. Только у 5,6% больных препа-

рат был отменен из-за развития побочных эффектов. Через 12 мес. приверженность к проводимой терапии составила более 80%. И, наконец, в упоминавшемся ранее исследовании ELYPSE [9] отмечено уменьшение частоты побочных эффектов через 3 месяца от начала терапии лерканидипином (рис. 9).

По данным мета-анализа 20 клинических плацебо-контролируемых исследований, включавших около 1800 больных АГ, нежелательные явления встречались у 11,8% больных, получавших лерканидипин (10–20 мг/сут., n=1317), и у 7% больных на плацебо (n=227). Доля больных, отказавшихся от продолжения терапии, в обеих группах не отличалась. Причем, если лечение лерканидипином сразу начинали с дозы 20 мг, частота побочных эффектов оказывалась выше, а если стартовой дозой была доза 10 мг, но позже дозу увеличивали до 20 мг, побочные эффекты регистрировались значительно ниже.

Прекрасная переносимость лерканидипина в суточной дозе 10 мг была отмечена в многоцентровом 6-недельном исследовании, включавшем 32 345 больных мягкой и умеренной АГ с сопутствующими ИБС, сахарным диабетом, хронической сердечной недостаточностью и дислипидемией. По завершении исследования была отмечена крайне низкая частота развития побочных реакций (покраснение лица – 0,3%, периферические отеки – 0,14%, сердцебиение – 0,06% [27].

Поскольку женщины в постменопаузальном периоде особенно подвержены развитию отеков голеней и стоп (нередко являющихся причиной отказа от приема антагонистов кальция), интересны результаты исследования R. Fogari с соавт. [28]. Авторы в своем исследовании использовали известный закон: тело, погруженное в воду, вытесняет объем жидкости, равный объему погруженного тела, то есть был исключен субъективизм в оценке выраженности претибиальных отеков. Оказалось, что при погружении в воду ног больных, получавших лерканидипин, объем вытесненной воды гораздо меньше по сравнению с больными, получавшими нифедипин GITS. В исследовании P. Lund-Johansen с соавт. [29] были получены сходные результаты: объем нижних конечностей на лерканидипине изменился в гораздо меньшей степени по сравнению с амлодипином; достоверно реже выявлялись отеки голеней и стоп (9,8% против 33,3%). В результате в группе амлодипина

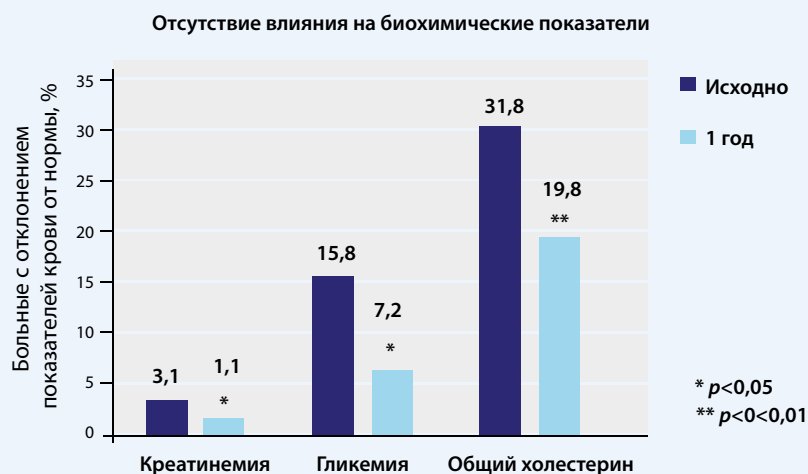


Рисунок 7. Уменьшение доли пациентов с отклонением от нормы уреатинина, глюкозы и холестерина крови через 12 мес терапии лерканидипином



Рисунок 8. Переносимость лерканидипина в сравнении с другими дигидропиридиновыми антагонистами кальция (амлодипин, нифедипин GITS, фелодипин)

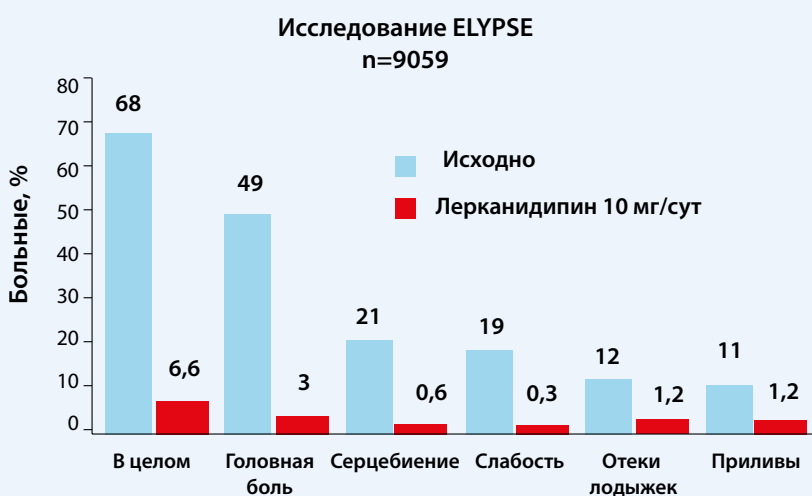


Рисунок 9. Частота побочных эффектов до и после 3-месячного лечения лерканидипином



Таблица 2. Доказанная эффективность лерканидипина в особых ситуациях

Пожилые пациенты с изолированной систолической гипертензией
Больные АГ со стенозирующим поражением сонных артерий или с высоким риском развития мозгового инсульта
Больные АГ и ИБС
Пациенты с АГ и СД или метаболическим синдромом
Больные АГ с систолической дисфункцией ЛЖ (фракция выброса меньше 40%)
Больные, принимающие нестероидные противовоспалительные препараты, например, в связи с деформирующим остеоартрозом;
Пациенты с реноваскулярной гипертензией

частота отмены препарата из-за развития отеков составила 6,8%, в то время как в группе лерканидипина не было зарегистрировано ни одного такого случая.

Лерканидипин хорошо себя зарекомендовал и в составе комбинированной терапии. При недостаточной эффективности ателолола, эналаприла или комбинации гидрохлортиазида с амилоридом, назначение в дополнение к этим препаратам лерканидипина в дозе 10 мг/сут. уже через 4 нед. позволило достичь целевого уровня диастолического АД у 76% больных. Через 12 нед. число больных, достигших целевого уровня диастолического АД, увеличилось до 92% [30]. Лерканидипин может быть добавлен к любому другому антигипертензивному препарату с целью добиться усиления эффекта. Есть основания считать очень хорошей комбинацию лерканидипина с ингибиторами АПФ, так как в этом случае помимо повышения эффективности антигипертензивной терапии можно рассчитывать на взаимное уменьшение выраженности возможных нежелательных эффектов. Лерканидипин способен уменьшить выраженность сухого кашля благодаря снижению гиперреактивности бронхов, а ингибитор АПФ, в свою очередь, уменьшить отеки стоп и голеней, которые потенциально могут появляться при использовании любого антагониста кальция из-за присущего им артериолярного вазодилатирующего эффекта, возникающего за счет расширения посткапиллярных венул, приводящего к снижению гидростатического давления в капиллярах. За рубежом уже несколько лет с успехом применяется официальная комбинация

лерканидипина и эналаприла.

В Австралии страховыми компаниями была ретроспективно изучена общая смертность среди больных АГ, получавших дигидропиридиновые АК (амлодипин, фелодипин, нифедипин и лерканидипин) в виде моно- или комбинированной терапии [31]. Через 4 года общая смертность в группах нифедипина, амлодипина и фелодипина оказалась значительно выше по сравнению с лерканидипином. Следует отметить, что больные, получавшие лерканидипин, значительно реже отказывались от продолжения терапии. Одной из возможных причин лучшего влияния лерканидипина на прогноз может быть влияние на центральное пульсовое давление. S. Isla. и соавт. при назначении в течение 10 нед. пациентам старше 60 лет с изолированной систолической АГ периндоприла, ателолола, лерканидипина или тиазидного диуретика бендрофлуазида обнаружили снижение центрального пульсового давления в группе периндоприла, лерканидипина и диуретика, в то время как ателолол на центральное пульсовое давление влияния не оказывал. Лерканидипин также снижал индекс аугментации (снижение индекса означает уменьшение жесткости аорты), в то время как ателолол его повышал [32].

На основании вышесказанного можно сделать вывод, что антагонист кальция третьего поколения лерканидипин является высокоэффективным, длительно действующим антигипертензивным препаратом для лечения АГ любой стадии и степени тяжести. Он обладает органопротекторными свойствами, метаболически нейтрален, прекрасно переносится и может успешно применяться как в

качестве монотерапии, так и в комбинации с любыми другими (кроме дигидропиридиновых антагонистов кальция) антигипертензивными препаратами как у мужчин, так и у женщин. А поскольку лерканидипин не только эффективно снижает АД, но и обладает лучшей среди всех антагонистов кальция дигидропиридинового ряда переносимостью и удобен в применении (соответствие девизу «Один день – одна таблетка»), при его назначении есть основания рассчитывать на более высокий уровень приверженности пациентов к назначенной терапии.

У некоторых категорий больных АГ использование лерканидипина, как и других АК дигидропиридинового ряда, может быть предпочтительнее использования антигипертензивных препаратов других классов (табл. 2). «Нишей» для лерканидипина можно также считать пациентов с неудовлетворительным контролем АД при терапии препаратами других классов, при плохой переносимости других АК, женщин в пери- и постменопаузальном периоде.

В России лерканидипин представлен под торговым названием Леркамен[®] (компания «Берлин-Хеми/А. Менарини»). Леркамен[®] выпускается в таблетках по 10 и 20 мг, по 28 штук в упаковке. Стартовая доза Леркамена составляет 10 мг 1 раз в сутки, при необходимости через 2 нед. (по достижении максимального антигипертензивного эффекта) дозу можно увеличить до 20 мг 1 раз в сутки. Несомненно, и врачей и пациентов обрадует информация о снижении стоимости Леркамена, что сделает его доступным для большинства больных.



Список литературы

1. Рекомендации РМОАГ/ВНОК по диагностике и лечению артериальной гипертонии (IV пересмотр), 2010/
2. Burt V.L., Whelton P. Prevalence of hypertension in the US adult population. Results from the Third National Health and Nutrition Examination Survey, 1988–1991. NHANES III Hypertension. 1995; 25 (3):305–13.
3. Wassertheil-Smoller S., Anderson G., Psaty B.M. et al. Hypertension and its treatment in postmenopausal women: baseline data from the Women's Health Initiative. Hypertension. 2000; 36:780–789.
4. Оганов Р.Г. Гендерные различия кардиоваскулярной патологии. Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2012. 11 (4):101–104.
5. Оганов Р.Г. Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2011; 10 (1):8–12.
6. Европейские рекомендации 2009.
7. Angeli F. et al. Calcium channel blockade to prevent stroke in hypertension: a meta-analysis of 13 studies with 103,793 subjects. Am J Hypertens. 2004 Sep; 17 (9):817–22.
8. Angelico P., Guarneri L., Leonardi A. et al. Vascular-selective effect of lercanidipine and other 1,4-dihydropyridines in isolated rabbit tissues. J. Pharmacol. 1999; 51:709–714.
9. Barrios V., Navarro A., Esteras A. et al. Antihypertensive efficacy and tolerability of lercanidipine in daily clinical practice. The ELYPSE study. Blood Press. 2002; 11 (2):95–100.
10. Bang L.M., Chapman T.M., Goa K.L. Lercanidipine: a review of its efficacy in the management of hypertension. Drugs. 2003; 63:2449–72.
11. Paterna S., Licata A., Arnone S. et al. Lercanidipine in two different dosage regimens as a sole treatment for severe essential hypertension. J. Cardiovasc. Pharmacol. 1997; 29: Suppl. 2: S50–53.
12. Barbagallo M., Barbagallo S.G. Efficacy and tolerability of lercanidipine in monotherapy in elderly patients with isolated systolic hypertension. Aging Clin. Exp. Res. 2000; 12:5:375–379.
13. Zanchetti A. Emerging data on calcium-channel blockers: the COHORT study. Clin Cardiol. 2003; 26: Suppl. 2: 17–20.
14. Herrera J., Ghais Z., Gonzalez L. Antihypertensive treatment with a calcium channel blocker in postmenopausal women: prospective study in a primary health care setting [abstract no. P0680]. J Hypertens. 2002; 20: Suppl. 4: S162.
15. Fogari R., Mugellini A., Corradi L. et al. Efficacy of lercanidipine vs losartan on left ventricular hypertrophy in hypertensive type 2 diabetic patients [abstract No. P1.191]. J. Hypertens. 2000; 18: Suppl. 2: S65.
16. Sanchez A., Sayans R., Alvarez J.L. et al. Left ventricular hypertrophy regression after a short antihypertensive treatment with lercanidipine vs. enalapril [abstract no. 12]. Fourth European Meeting on Calcium Antagonists; 1999; Oct 27–29; Amsterdam.
17. Sabbatini M., Leonardi A., Testa R. et al. Effect of calcium antagonists on glomerular arterioles in spontaneously hypertensive rats. Hypertension. 2000; 35 (3):775–9.
18. Dalla Vestra M., Pozza G., Mosca A. et al. Effect of lercanidipine compared with ramipril on albumin excretion rate in hypertensive Type 2 diabetic patients with microalbuminuria: DIAL study (diabete, ipertensione, albuminuria, lercanidipina). Diabetes Nutr Metab. 2004; 17 (5):259–66.
19. Robles N.R., Ocon J., Gomez C.F. et al. Lercanidipine in Patients with Chronic Renal Failure: The ZAFRA study. Ren Fail. 2005; 27 (1):73–80.
20. Sironi G., Colombo D., Greto L. et al. Regional vasodilating effects of lercanipine in dogs. ISHR XVI World Congress, 1998.
21. Sabbatini M., Tomassoni D., Amenta F. Influence of treatment with Ca²⁺ antagonist on cerebral vasculature of spontaneously hypertensive rats. Mechanisms of Ageing and Development. 2001; 122:795–809.
22. Leonetti G. The safety profile of antihypertensive drugs as the key factor for the achievement of blood pressure control: current experience with lercanidipine. High Blood Press. 8:92–101.
23. Cafiero M., Giasi M. Long-term (12-month) treatment with lercanidipine in patients with mild to moderate hypertension. J Cardiovasc Pharmacol. 1997; 29: Suppl 2: S45–49.
24. Grimm R.H., Grandits G.A., Cutler J.A. et al. Relationships of quality-of-life measures to long-term lifestyle and drug treatment in the Treatment of Mild Hypertension Study (TOMHS). Arch Intern Med. 1997; 157 (6):638–48.
25. Borghi C., Prandin M.G., Dormi A. The use of lercanidipine can improve the individual tolerability to dihydropyridine calcium blockers in hypertensive patients [abstract]. J Hypertens. 2000; 18: Suppl 2: S.155.
26. Cafiero M., Giasi M. Long-term (12-month) treatment with lercanidipine in patients with mild to moderate hypertension. J Cardiovasc Pharmacol. 1997; 29: Suppl 2: S45–49.
27. Marx A., Lichtenthal A., Milbredt C. et al. Effect of antihypertensive therapy with a new third generation calcium antagonist lercanidipine on patients with concomitant diseases. J Hypertens. 2004; 22: Suppl 2: S.236.
28. Fogari R., Malamani G.D., Zoppi A. et al. Comparative effect of lercanidipine and nifedipine gastrointestinal therapeutic system on ankle volume and subcutaneous interstitial pressure in hypertensive patients: a double-blind, randomized, parallel-group study. Curr Ther Res. 2000; 61 (12):850–62.
29. Lund-Johansen P., Strandén E., Helberg S. et al. Quantification of leg oedema in postmenopausal hypertensive patients treated with lercanidipine or amlodipine. J. Hypertens. 2003; 21:1003–1010.
30. Rengo F., Romis L. Activity of lercanidipine in double-blind comparison with nitrendipine in combination treatment of resistant essential hypertension. J. Cardiovasc. Pharmacol. 1997; 29: Suppl. 2: S54–58.
31. Ortiz M., Calcino G. Inferred Mortality Differences between Dihydropyridine Antihypertensives. Hypertension. 2009; 53:1116.
32. Mackenzie I.S., McEniery C.M. et al. Comparison of the Effects of Antihypertension Agents on Central Blood pressure and Arterial Stiffness in Isolated Systolic Hypertension. Hypertension. 2009; 54:409–413.

Впервые опубликовано в журнале «Трудный пациент», №11, т. 11, 2013, с. 10-16



Модификация сфигмоманометра для измерения артериального давления на плече



Енокян С.Г., Иманова Ш.Ш.

Казахский Национальный университет им. С.Д. Асфендиярова, г. Алматы

Предложена модификация чехла к стандартной среднеплечевой эластичной манжете сфигмоманометра для измерения артериального давления на плече. Применение новой конструкции чехла с измерительной шкалой позволяет свести к минимуму как гипо-, так и гипердиагностику артериальной гипертензии, предупредить назначение больших доз гипотензивных препаратов пациентам с большим охватом плеча, а с другой стороны исключить назначение их пациентам с малым периметром плеча. Наряду с повышением точности измерения АД при использовании стандартной среднеплечевой манжеты предложенная модификация чехла сводит к минимуму необходимость использования полного ряда окклюзионных манжет.

Своевременная диагностика, эффективный постоянный контроль за величиной АД, адекватная, оперативно корректируемая терапия с использованием современных лекарственных препаратов – все эти условия абсолютно необходимы для достижения реальных цифр целевого значения АД, снижения риска поражения органов мишеней.

В клинической медицине практически во всех ее областях широко используются многочисленные модификации сфигмоманометров, предложенные различными фирмами. Как прибор для измерения артериального давления сфигмоманометр с компрессионной манжетой, накладываемой на плечо, и ртутным манометром впервые был разработан и предложен в 1896 году S. Riva Rocci [1].

Широкому применению сфигмоманометра S. Riva Rocci способствовала разработка русским ученым Коротковым Н.С. в 1905 году метода аускультативного (по тонам Корот-

кова) определения артериального давления (АД), как систолического, так и диастолического. Данный метод получил в честь его создателя название метода Короткова Н.С. и до настоящего времени считается «Золотым стандартом» определения артериального давления.

Недостатком известного манометра и многочисленных аналогичных модификаций является то, что он содержит компрессионную манжету одного размера. Размер компрессионной манжеты – внутренней эластичной камеры – ширина и длина должны обеспечивать охват плеча по периметру, не меньше 80 процентов длины и около 40 процентов ширины. Камера стандартной средней плечевой манжеты для взрослого человека имеет размеры примерно 14 на 22 сантиметра и оптимальна только для охватов по периметру от 22 до 33 сантиметров, при которых обеспечивается точное определение систолического и диастолического артериального давления. Поэтому полученные зна-

чения систолического артериального давления не требуют коррекции при окружности плеча около 30 сантиметров, а диастолического при окружности 15–20 сантиметров. Поскольку у большей части взрослого населения величина охвата значительно превышает 30 сантиметров, использование стандартных манжет приводит к существенному завышению значений АД и, как следствие, гипердиагностике артериальной гипертензии или ее более тяжелой степени, необоснованному назначению больших доз или комбинаций гипотензивных препаратов. В то же время при использовании подобных манжет на худощавой руке менее 22 см цифра АД фактически ниже истинной, что ведет к недооценке этого показателя и гиподиагностике артериальной гипертензии и, как следствие, данная категория пациентов не наблюдается в динамике, не обследуется в дальнейшем и, поэтому, не получает адекватного лечения. Поэтому, при различных размерах охвата плеча целесообразно

использовать полный ряд окклюзионных манжет, состоящих из пяти-семи размеров, например манжеты, изготовленной по Ту-9441-0022938161498, либо своевременно вносить коррективы в зависимости от размеров плеча у каждого пациента.

В случае использования стандартной среднеплечевой манжеты при величине окружности плеча 15–30 сантиметров рекомендуется к систолическому артериальному давлению прибавлять 15 мм. рт.ст., а при окружности более 40–50 сантиметров – вычитать из полученного значения 25 мм. рт.ст [1, 2]. Таким образом, это обосновывает объективную необходимость одновременно с наложением манжеты для последующего измерения артериального давления определять конкретную величину охвата плеча и его соответствие используемой эластичной манжеты и вносить рекомендуемые коррективы в полученные данные, либо использовать полный ряд окклюзионных манжет. Однако конструкция чехла эластичной манжеты известных моделей сфигмоманометров не предполагает возможность измерения величины периметра плеча у исследуемых пациентов одновременно с измерением артериального давления [3].

На рис. 1 представлен общий вид чехла компрессионной манжеты измерителя артериального давления, где 1 – измерительная лента, выполнена на внутренней поверхности чехла, 2 – свободный конец чехла, 3 – фиксирующее кольцо, дополнительная ограничительная линия по нижнему краю чехла – 4.

Измеритель АД работает следующим образом: свободный конец 2 проводит через фиксирующее кольцо. Компрессионную манжету, расположенную в чехле (рис. 2), надевают на плечо пациента и фиксируют в заданном положении на 2 см выше локтевого сгиба. Верхний край нижней сплошной ограничительной линии указывает на расположение эластичной манжеты на 2 см выше локтевого сгиба.

В момент закрепления и фиксации чехла с помощью текстильной застежки на уровне металлического фиксирующего кольца по измерительной шкале (в зависимости от



Рисунок 1.



Рисунок 2. Чехол компрессионной манжеты на плече



Рисунок 3. Вид сбоку чехла компрессионной манжеты, фиксированный на плече

размеров охвата плеча) определяют периметр плеча у данного пациента. Это позволяет, измерив длину окружности, определить соответствие охвата используемой манжеты, указанного в инструкции к данной модели сфигмоманометра. В случае несоответствия – больше рекомендуемого или менее – внести соответствующие коррективы в конечный результат измерения артериального давления и учитывать его в принятии дальнейших решений. Это может также быть основанием для использования одного из размеров манжет, изготовленных по Ту-9441-0022938161498, при их наличии. Однако на практике осуществить это крайне сложно ввиду их реального отсутствия, а также при-

менения в экстренных случаях, когда требуется принятие срочных мер, а не измерение окружности плеча, поиск, подбор и замена манжеты на соответствующий размер и только после этого измерения самого артериального давления.

Таким образом, применение предложенной модификации конструкции измерителя артериального давления на плече позволяет свести к минимуму как гипо-, так и гипердиагностику артериальной гипертензии, предупредить назначение больших доз гипотензивных препаратов пациентам с большим охватом плеча, а с другой стороны исключить назначение их пациентам с малым периметром плеча.

Список литературы

1. А.В. Винокур. Аускультативный метод измерения артериального давления (История открытия и современные аспекты применения) Клиническая медицина. 1990 г. №12. с. 100–102.
2. www.bukvovorot.ru/setdrt/pv_8html/3.10.1. Использование параметров АД для оценки реакции CCC человека на физические нагрузки, с. 80–85.
3. С.Г. Енокян. Сфигмоманометр для измерения артериального давления на плече. Заявление о выдаче инновационного патента РК на изобретение 2014.0340.1 от 17 марта 2014 г.



Сравнительная оценка эффективности лечения больных артериальной гипертонией оригинальным бисопрололом и генериком бисопролола «Бипролом»



Жусупова А.М., Волокитин С.В., Мирзо Е.И.

Карагандинский государственный медицинский университет, г. Караганда

Анализ результатов сравнительной оценки эффективности двух препаратов бисопролола показал, что генерик бисопролола «Бипрол» обладает сопоставимым гипотензивным эффектом с оригинальным бисопрололом «Конкором», что делает его препаратом выбора для лечения артериальной гипертензии.

Введение

Цель лечения пациентов с артериальной гипертонией (АГ) сводится к снижению частоты сердечно-сосудистых осложнений, ведущих к фатальным исходам, и реализуется путем достижения целевых уровней артериального давления (АД) посредством гипотензивных препаратов [1]. В рекомендациях Европейского общества гипертензии и Европейского общества кардиологов (2013 г.) по лечению АГ отмечается, что для начальной и поддерживающей антигипертензивной терапии показаны бета-адреноблокаторы, при этом предпочтение следует отдать препаратам с высокой селективностью в отношении бета-адренорецепторов [2]. К классу кардиоселективных бета-адренобло-

каторов относят бисопролол, оригинальный препарат которого (Конкор, Merck KGaA, Германия) доказал свою эффективность в рандомизированных клинических исследованиях у больных АГ, но высокая стоимость сдерживает его широкое применение [3]. На казахстанском фармацевтическом рынке появились генерики бисопролола, однако в отечественной литературе убедительные данные о терапевтическом соответствии их оригинальному препарату отсутствуют.

Цель исследования: оценить клиническую эффективность препарата «Бипрол» (бисопролол, Stada, Германия) в сравнении с «Конкором» (бисопролол, Merck KGaA, Германия) у больных артериальной гипертензией 1–2 степени.

Материалы и методы

В открытое, проспективное, сравнительное исследование включено 60 больных с артериальной гипертензией, составивших 2 группы. Критерии включения: возраст от 18 до 59 лет, систолическое АД (САД) – 140–179 мм рт.ст. и/или диастолическое АД (ДАД) – 90–109 мм рт.ст., согласие участвовать в исследовании. Критерии исключения: вторичная АГ, инфаркт миокарда и острое нарушение мозгового кровообращения с давностью менее 6 месяцев, нарушения ритма, требующие приема антиаритмических препаратов, почечная, печеночная, сердечная недостаточность. Первая группа (группа В) состояла из 30 больных, получавших «Бипрол» в начальной дозе 10 мг/сут. (с 8.00 до 10.00 утра) на протяже-

Таблица 1. Характеристика обследованных больных

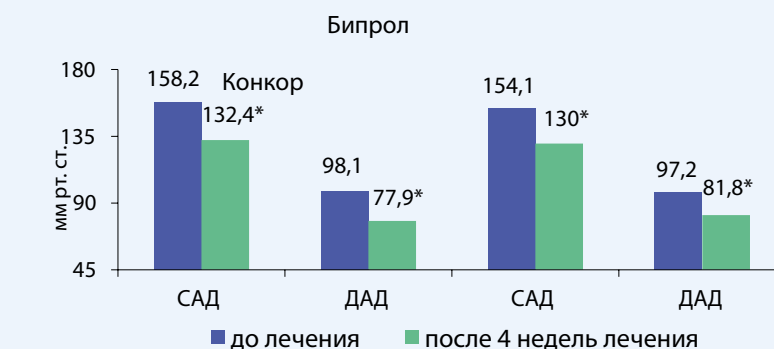
Показатель	Группа Б	Группа К
Количество больных (мужчины/женщины)	30 (14/16)	30 (13/17)
Средний возраст, лет	42,4±7,7	43,3±8,0
ИМТ, кг/м ²	27,2±2,7	28,1±2,2
Длительность АГ, лет	6,0±4,8	5,8±5,0
САД, мм рт.ст.	158,2±4,0	154,1±3,9
ДАД, мм рт.ст.	98,1±3,8	97,2±4,0
ЧСС, уд/мин.	78±2,2	79±2,6

Примечание: ИМТ – индекс массы тела.

нии 4 недель, во вторую группу (группа К) вошли 30 пациентов, получавших оригинальный бисопролол в аналогичном режиме. Помимо этого назначалось рациональное питание с ограничением соли до 5 г/сут., рекомендованы отказ от курения и регулярные физические нагрузки. Характеристика обследованных больных представлена в таблице 1, из которой видно, что группы пациентов, сформированные на основании проведенной рандомизации, были сопоставимы по демографическим и клиническим показателям; достоверных отличий между группами не наблюдалось.

Исходно проводилось трехкратное офисное измерение артериального давления anerоидным сфигмоманометром, далее больные производили самостоятельные ежедневные двукратные измерения АД, результаты которых записывали в дневник. Каждую неделю на протяжении месяца выполнялись амбулаторный осмотр пациентов, оценка динамики АД по дневнику, офисное измерение АД, выявление больных, ответивших и не ответивших на лечение по достижению целевых значений АД (<140/90 мм рт.ст.). Пациентам, не ответившим на лечение, дозу препарата увеличивали ежедневно на 5 мг/сут.

Исходно и через 1 месяц те-



Примечание: * – достоверность к показателям до лечения (p<0,001)

Рисунок 1. Показатели АД у больных АГ на фоне терапии «Биспролом» и «Конкором»

рапии исследовали липидный профиль и уровень глюкозы в крови натощак. Пробы крови для выполнения биохимического анализа брали между 8 ч. 30 мин. и 9 ч. утра после не менее чем 10-часового голодания. Определяли из показателей липидного обмена концентрацию общего холестерина (ХС), ХС липопротеидов низкой плотности (ЛПНП), ХС липопротеидов высокой плотности (ЛПВП), триглицеридов (ТГ).

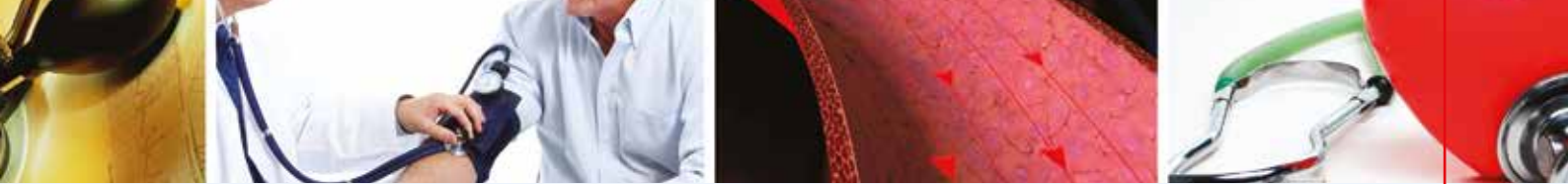
Перед включением в исследование и спустя 4 недели лечения проводили суточное мониторирование артериального давления (СМАД) с помощью монитора «ABPM-02» (Венгрия). Анализировались следующие показатели: средние значения АД в дневные и ночные часы; суточный индекс – степень ночного снижения АД, суточная

вариабельность систолического АД и диастолического АД, «нагрузка давлением» по индексу времени (ИВ). Обязательным условием было ведение больным дневника с подробным характером своей деятельности и субъективных ощущений.

Данные обрабатывали по принципу модели нормального распределения с использованием критерия Стьюдента (t).

Результаты и обсуждение

На фоне лечения обоими препаратами бисопролола отмечено достоверное снижение офисного АД (рис. 1). Так, в группе Б установлено снижение САД на 19,5% и ДАД на 20,2% (p<0,001), а в группе К на 18,5% и 18,8% (p<0,001) соответственно. Отрицательный хронотропный эффект – снижение ЧСС – раз-



вивался как на фоне применения Бипрола (до $64,4 \pm 2,5$ уд./мин.; $p < 0,001$), так и на фоне применения Конкора (до $66,3 \pm 2,7$ уд./мин.; $p < 0,001$).

При проведении сравнительного анализа антигипертензивной эффективности не выявлено статистически значимых различий, по данным САД ($p > 0,05$) и ДАД ($p > 0,05$), между исследуемыми группами, что свидетельствует о сопоставимости гипотензивного эффекта двух препаратов бисопролола. Не выявлено различий и в снижении ЧСС в обеих группах ($p > 0,05$).

По данным СМАД через 4 недели лечения «Бипролом» получено достоверное снижение среднесуточных САД и ДАД на $19,4 \pm 2,6$ и $11,3 \pm 0,7$ мм рт.ст. соответственно ($p < 0,05$). Достигнуто снижение индекса времени гипертензии САД и ДАД за 24 часа с $80,4 \pm 4,9\%$ до $32,2 \pm 5,1\%$ и с $66,6 \pm 3,3\%$ до $22,4 \pm 2,6\%$ соответственно ($p < 0,05$). Отмечено также статистически значимое уменьшение вариабельности САД и ДАД за сутки с $22 \pm 2,7$ до $15,1 \pm 1,6$ мм рт.ст. и с $16,6 \pm 2,3\%$ до $9,9 \pm 1,0$ мм рт.ст. соответственно ($p < 0,05$). В исследуемой группе больных наблюдалась нормализация суточного профиля АД у 56,7% человек. Положительная динамика показателей суточного АД наблюдалась и в группе больных, получавших «Конкор»: снижение среднесуточного САД с $152,8 \pm 4,2$ до $134,5 \pm 3,6$ мм рт.ст. ($p < 0,01$) и среднесуточного ДАД с $88,6 \pm 3,2$ до $74,7 \pm 2,8$ мм рт.ст. ($p < 0,01$). Выявлено статистически значи-

мое снижение индекса времени гипертензии САД и ДАД за 24 часа с $79,6 \pm 3,9\%$ до $33,3 \pm 4,8\%$ и с $65,9 \pm 3,8\%$ до $21,8 \pm 3,0\%$ соответственно ($p < 0,05$). Отмечено также уменьшение вариабельности САД и ДАД за сутки с $21,8 \pm 2,2$ до $14,9 \pm 1,8$ мм рт.ст. и с $15,9 \pm 3,0\%$ до $10 \pm 1,1$ мм рт.ст. соответственно ($p < 0,05$). Нормализация суточного профиля АД наблюдалась у 60% человек. При проведении сравнительного анализа показателей СМАД не выявлено статистически значимых различий между группами больных.

В нашем исследовании целевых цифр АД удалось достичь у 73,3% больных в группе Б и у 76,7% больных в группе К. Получали бисопролол в дозе 10 мг/сут. только 20% больных в группе Б и 23,3% больных в группе К. Остальным пациентам доза препарата была увеличена: 53,3% в группе Б и 56,7% в группе К до 15 мг/сут., 26,7% в группе Б и 20% в группе К до 20 мг/сут.

Неблагоприятные эффекты бета-адреноблокаторов на липидный, углеводный обмен хорошо известны. Однако большинство этих эффектов обусловлены блокадой β_2 -адренорецепторов и в меньшей степени характерны для селективных β_1 -адреноблокаторов. На фоне лечения «Бипролом» и оригинальным бисопрололом мы не наблюдали ухудшения показателей ХС, ЛПНП, ЛПВП, ТГ и глюкозы, что может свидетельствовать о благоприятном профиле безопасности исследуемых препаратов. Переносимость препаратов была хорошей.

Выводы

Антигипертензивный эффект «Бипрола» сопоставим с гипотензивным эффектом оригинального бисопролола в дозе 10–20 мг/сут. и к концу 4-недельной терапии позволяет достичь целевых значений АД у 73,3% больных эссенциальной артериальной гипертензией 1–2 степени.

«Бипрол» обеспечивает равномерный антигипертензивный эффект и корректирующее влияние на показатели суточного ритма АД, что позволяет принимать его 1 раз в сутки.

Заключение

Увеличение приверженности антигипертензивной терапии является важным звеном успешного лечения АГ и профилактики ССО. На сегодняшний день доступность антигипертензивных препаратов приобретает все большее значение.

Для успешной борьбы с АГ в казахстанских условиях наряду с оригинальными препаратами можно широко применять генерические препараты, проверенные в исследованиях по биологической и терапевтической эквивалентности. Генерик бисопролола «Бипрол» показал полную биологическую и терапевтическую эквивалентность к оригинальному препарату. Экономическая доступность, эффективность и безопасность Бипрола открывают новые возможности применения БАБ в реальной клинической практике.

Список литературы

1. Минушкина Л.О. Бисопролол: возможности в лечении артериальной гипертензии. //Кардиология. 2012. №6. С. 80–85.
2. Mancia G., Fagard R., Narkiewicz K. et al. 2013 ESH/ESC Guidelines for the management of arterial hypertension: the Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC). //J. Hypertens. 2013. №3 (7). P. 1281–1357.
3. Larochelle P., Tobe S.W., Lacourcière Y. β -Blockers in Hypertension: Studies and Meta-analyses Over the Years. //Can. J. Cardiol. 2014. №30 (5S). S16–S22.

VII Международный конгресс – 2014

ЧЕЛОВЕК И ЛЕКАРСТВО – КАЗАХСТАН



29-30 октября г. Алматы
Дом приемов «Бакшасарай»

31 октября г. Шымкент
Театр оперы и балета

**Ведущие ученые Казахстана,
России, Украины**

Генеральный спонсор



Главные спонсоры:



Направления Конгресса:

кардиология, пульмонология,
антибиотикотерапия,
гастроэнтерология, неврология,
эндокринология,
педиатрия, урология

**Мастер-классы, круглые столы,
симпозиумы**

По вопросам участия обращаться:

тел. +7 (727) 357 24 20, моб. +7 (701) 716 78 34

E-mail: masters.trade@mail.ru www.chil.kz

Амиодарон: между оригинальным препаратом и генериками



Шубик Ю.В.

СПб Государственная медицинская академия имени И.И. Мечникова,
г. Санкт-Петербург

Наверно, экономический кризис – не самое удачное время для сравнения оригинальных и генерических препаратов (ГП). Все хорошо понимают, что жить надо по средствам: генерическая замена – один из наиболее очевидных способов снижения стоимости лечения и увеличения доступности терапии, активно используемый во всем мире. В США, например, доля ГП в 1984 г. составляла 18,6% всех назначений рецептурных лекарственных средств (ЛС), а в 2007 г. – уже 63% [1]. Очевидно, что соотношение оригинальных препаратов и ГП самым существенным образом зависит от класса ЛС. Так, в системе Medicare (государственная программа расходов на здравоохранение, ориентированная в США в основном для пожилых людей) однозначно доминируют генерики β -адреноблокаторов и тиазидных диуретиков (86,6 и 92% назначений соответственно), тогда как в группе ингибиторов АПФ они составляют лишь 59%, а в группе кальциевых антагонистов – 55,5% от общего числа назначений [2].

Стоит сразу отметить, что в странах «цивилизованных», помимо оригинального ЛС, на рынке присутствуют как правило, 5–6 ГП, не более. Но даже такое небольшое число ГП в тех же США, например, разделено на группы «А» и «В». Группа «А» – это ГП, прошедшие клинические исследования на терапевтическую эквивалентность и имеющие отличия по биоэквивалентности от оригинального ЛС не более 3–4%. Группа «В» – ГП, не прошедшие таких клинических испытаний [3]. Информация о «статусе» ЛС содержится в справочнике «Orange Book» и доступна всем (www.fda.gov/cder/ob). В аптеке замена провизором ЛС с одним торговым названием на другое невозможна.

В России иная ситуация. Любимый пример коллег-специалистов по фармакоэкономике – диклофенак: помимо оригинального ЛС с торговым названием «Вольтарен», на российском рынке присутствует более 100 различных ГП. Ни для кого из нас не секрет, что эффективность их неодинакова.

Не вызывает никакого сомнения, что, принимая решение о выборе для пациента оригинального ЛС или ГП, мы должны руководствоваться двумя соображениями – экономической целесообразностью и клинической эффективностью. Нет смысла скрывать, что для практикующего врача приоритетным всегда будет являться второе из них. Даже при вполне благополучной

ситуации с контролем эффективности ГП в западных странах отношение к их использованию трудно назвать позитивным. Постоянно появляются публикации, заставляющие усомниться в соответствии ГП оригинальным ЛС.

Так, в США в системе «Medicare» при увеличении доли ГП достоверно увеличилась частота госпитализаций пациентов [4]. В Японии при сравнении способности оригинального омепразола и трех ГП обеспечивать кислотную супрессию было показано наличие серьезных различий, проявляющихся как в снижении доли времени с $\text{pH} > 4$, так и в большей вариабельности pH у пациентов, получающих генерики [5].

Имеются и публикации, посвященные антиаритмическим препаратам. Например, экспертная оценка последствий генерической замены антиаритмических ЛС показала, что она может повлечь за собой увеличение частоты эпизодов аритмии, а в единичных случаях является причиной летального исхода [6]. Возможно, в ряде случаев это связано с изменением концентрации активных метаболитов, характеризующихся более высоким уровнем токсичности (в случае амиодарона – дезэтиламиодарона) [7].

Надо сказать, что ГП таблетируемого амиодарона в России и США количественно представлены примерно одинаково – их около 10. Автору настоящей публикации неизвестны отечественные работы, посвященные исследованиям сравнительной терапевтической эффективности оригинального Кордарона и ГП, проведенным в полном соответствии с требованиями GCP. А вот в США такие исследования проводились. Можно вспомнить исследование, проведенное Sauro S. et al. в 2002 г. [8]. Оно показало, что переход с оригинального Кордарона на один из ГП не приводит к изменению концентрации амиодарона и его активного метаболита в плазме крови. В то же время индивидуальные колебания концентрации амиодарона в плазме при использовании ГП выше. Авторы делают вывод о том, что для обеспечения безопасности пациентов целесообразно проведение мониторинга концентрации препарата в плазме крови в течение 1–3 месяцев после перехода с одного аналога на другой. Рекомендация, вряд ли осуществимая в условиях Российской Федерации.

И все же нельзя не согласиться с тем, что качество ГП в западных странах (при непрерывном жестком контроле)

не вызывает больших нареканий. Иллюстрацией могут послужить данные мета-анализа большого количества (38) сравнительных исследований эффективности кардиоваскулярных оригинальных ЛС и ГП. Результаты этого мета-анализа оказались самыми благоприятными для генериков. Но интересно не это: в публикации сообщается о том, что, тем не менее, более чем в половине редакционных статей медицинских журналов (23 из 43) высказывается негативное отношение к ГП [9]!

В России в настоящее время проблеме генерической замены уделяется достаточно большое внимание. Весьма подробно она освещена в опубликованном в этом году 80-страничном докладе Формулярного комитета [10].

Остается только сожалеть, что этот во многих отношениях примечательный документ до сих пор не получил широкого распространения. Постараемся хотя бы отчасти восполнить этот пробел.

Некоторые цифры, которые приводятся авторами доклада, могут весьма впечатлить представителей практического здравоохранения. Так, например, указано, что к препаратам, эффективность которых не доказана в хорошо организованных исследованиях или не очевидна в результате практики применения ЛС, относится 60–70% зарегистрированных в России ЛС.

В докладе говорится о том, что в настоящее время все ЛС проходят единую процедуру регистрации, но для ГП вместо клинических исследований проводятся исследования биоэквивалентности. Отмечено, что при использовании ГП возникает большое число нареканий по поводу эффективности препаратов, однако системы оценки сравнительной клинической эффективности в РФ не существует.

По мнению авторов публикации, из имеющихся на рынке ЛС государство покупает самые дешевые ГП без учета их качества, эффективности и экономичности. При этом они не проверяются на терапевтическую эквивалентность с оригинальными ЛС. Такая практика делает весьма основательными опасения пациентов в том, что замена оригинального ЛС на ГП повлечет за собой снижение эффективности лечения. К сожалению, случаи, когда ГП отличаются по своей терапевтической эффективности от оригинальных препаратов, действительно нередки. Ситуация с государственными закупками ЛС расценивается группой экспертов как катастрофическая.

Особое внимание в докладе уделено пострегистрационным (постмаркетинговым) исследованиям. Их необходимость обусловлена весьма частым отсутствием предрегистрационных клинических исследований в соответствии с требованиями GCP, отсутствием данных о клинической эффективности и безопасности ЛС. Нередко пострегистрационные исследования характеризуются чрезвычайно низким качеством и представляют собой завуалированный механизм оплаты врачей и чиновников здравоохранения. Даже фирмы, соблюдающие все требования к проведению таких исследований в развитых странах, в России используют упрощенные протоколы исследований. Никакого отношения к требованиям GCP эти проводящиеся в России в огромных количествах постмаркетинговые исследования не имеют. Но именно их результаты выдаются за научные доказательства эффективности ЛС.

Специальный раздел доклада посвящен лекарственному обеспечению кардиологических больных. Отмечено, что на российском рынке представлен пол-

ный ассортимент оригинальных кардиологических ЛС и большое количество их генериков. Однако реальная доступность ЛС и качество лечения оцениваются, тем не менее, как низкие.

В числе наиболее важных причин некачественного лечения называется, в частности, наличие большого количества генерических форм ЛС, в том числе низкого, по мнению врачей и пациентов, качества. В первую очередь это относится к отечественным и произведенным в Юго-Восточной Азии препаратам. Именно их биоэквивалентность оригинальным ЛС вызывает особенно большие сомнения и нуждается в более тщательном контроле. Авторы указывают на то, что лекарственное обеспечение в рамках ДЛО является, скорее, социальной, нежели медицинской помощью, и помощь эта базируется на дешевых ЛС сомнительного качества.

Упомянуты в докладе и антиаритмические препараты. В частности, говорится об их ограниченном ассортименте и высокой стоимости, включая ЛС отечественного производства. Об антиаритмиках-генериках сказано, что они доступны и по цене, и по качеству. При этом очевидно, что имеются в виду ГП соталола и пропафенона, так как амиодарон в отчете, к сожалению, даже не упомянут.

Как практикующий кардиолог-аритмолог готов подписаться едва ли не под каждым словом этого документа. Ко мне, как к руководителю клинического подразделения, представители фармацевтических компаний приходят ежедневно. Если предметом обсуждения является появление на рынке нового ГП, то меня в первую очередь интересует наличие исследований на биоэквивалентность и терапевтическую эквивалентность с оригинальным ЛС. В качестве примера готов описать встречу, которая произошла сравни-

тельно недавно. Представитель известной российской фармацевтической компании впервые появилась у меня с образцами нового ГП амиодарона. В ответ на просьбу представить результаты исследований на биоэквивалентность с оригинальным препаратом, меня заверили, что такие исследования абсолютно точно проводились, а с их результатами я буду ознакомлен при следующем визите. Документ действительно был представлен, но никакого отношения к сравнению на биоэквивалентность он не имел. Это было заключение о терапевтической эффективности ГП амиодарона при желудочковой экстрасистолии, представленное на бланке весьма уважаемого петербургского медицинского учреждения, снабженное круглой печатью и подписью известного профессора-кардиолога. В этом документе объемом в несколько строк было сказано о том, что эффективность ГП оценивалась при его назначении 20 больным с желудочковой экстрасистолией на фоне разных заболеваний сердечно-сосудистой системы, сроком на 3 месяца. Положительный эффект был достигнут у всех 20 больных, при этом ни в одном случае не было отмечено побочных действий и осложнений.

Думаю, трудно нанести больший ущерб фармацевтической компании, «продвигая» новый препарат таким образом. Даже если не ссылаться на требования GCP: в «документе» не сказано ни слова о причинах и характере экстрасистолии, использованных в лечении дозах ГП, способе оценки эффективности лечения... Не говоря уже о том, что эффективность оригинального амиодарона в соответствии с публикациями последних без малого 50 лет все-таки много ниже. Хотелось бы на этом и закончить историю. Но, к сожалению, не получается! Спустя несколько

месяцев я с удивлением обнаружил, что мое родное лечебное учреждение приобрело именно этот ГП амиодарона. Причиной тому, естественно, оказалась разница в стоимости оригинального ЛС и ГП.

Не являясь специалистом в области фармакоэкономики, позволю себе небольшое исследование, которое можно провести за 10 минут, не отходя от компьютера. Итак:

Заходим на сайт с именем www.webapteka.ru (от 18 марта 2009 г.): здесь можно узнать о стоимости ЛС в разных (не всех, а только некоторых!) аптеках Москвы и Санкт-Петербурга.

Выбираем оригинальный препарат амиодарона (Кордарон, Sanofi Aventis) и 3 наиболее распространенных в России ГП амиодарона: амиокордин, амиодарон и кардиодарон.

Определяем в разных аптеках минимальную и максимальную стоимость 30 таблеток (1 упаковка) каждого из препаратов, после чего вычисляем среднюю стоимость, как половину от суммы минимальной и максимальной цены.

Оказывается разница в стоимости оригинального амиодарона и самого дешевого ГП – пятикратная! При таких различиях «предпочтения» администрации любого лечебно-профилактического учреждения вполне объяснимы. Кроме того, финансовая ответственность руководителей здравоохранения столь же велика, сколь умозрительна ответственность за результаты лечения.

Но представителей практического здравоохранения должны интересовать в первую очередь именно результаты. И тут приходится учитывать абсолютно не «фармакоэкономическое» понятие, которое можно назвать «цена ошибки». Так вот, с точки зрения кардиолога-аритмолога ценой ошибки может оказаться смерть пациента. В большин-

стве случаев, назначая ГП вместо оригинального ЛС, мы рискуем качеством жизни больного. Но если лечим нарушения ритма сердца (особенно желудочковые аритмии) – рискуем жизнью пациента. В качестве иллюстрации хотелось бы привести следующее клиническое наблюдение.

Больной Г., 44 лет. Поступил в клинику Северо-Западного центра диагностики и лечения аритмий в связи с тем, что имплантированный ему 4 года назад кардиовертер-дефибриллятор за предшествующие госпитализации двое суток сработал 8 раз. Из анамнеза известно, что больной с метаболическим синдромом (артериальная гипертензия, ожирение, нарушение толерантности к глюкозе, гиперлипидемия, подагра), не получавший адекватного лечения, без предшествующей стенокардии, в возрасте 39 лет перенес распространенный передний трансмуральный инфаркт миокарда, осложненный острой левожелудочковой недостаточностью. В течение первых суток инфаркта миокарда, кроме того, дважды возникали пароксизмы веретенообразной желудочковой тахикардии с трансформацией в фибрилляцию желудочков. В последующем сформировалась аневризма передней стенки левого желудочка со снижением фракции выброса до 42%.

Спустя полгода больной был прооперирован в одной из клиник Германии: аорто-коронарное шунтирование с пластикой аневризмы левого желудочка. Послеоперационный период осложнился полиморфной желудочковой тахикардией с трансформацией в фибрилляцию желудочков. В первые двое суток после операции тахикардия приобрела постоянно рецидивирующий характер («storm»), в связи с чем электрическая кардиоверсия выполнялась более 80 (!) раз. Состояние пациента расценивалось как критическое, родственникам больного было сообщено о том, что шансы на благополучный исход минимальны. Тем не менее состояние удалось стабилизировать путем погружения пациента в наркотический сон на трое суток и парентерального введения ему больших (более 1000 мг в сутки) доз амиодарона. В последующие дни больному был имплантирован кардиовертер-дефибриллятор с назначением Кордарона (Sanofi Aventis) в нагрузочной дозе 800 мг в сутки с последующим переводом на поддерживающую дозу сначала 600, а затем 400 мг в сутки.

После выписки из стационара кардиовертер-дефибриллятор впервые сработал через 1,5 года три раза подряд (в течение одних суток). Больной связал ухудшение состояния с попыткой отме-

ны Кордарона по рекомендации лечащего врача. Причиной кардиоверсий во всех трех случаях оказались пароксизмы полиморфной желудочковой тахикардии. Прием антиаритмика был возобновлен, и в последующие 2,5 года жизнеопасных нарушений ритма не было. При Холтеровском мониторингировании выявлялась только одиночная полиморфная желудочковая экстрасистолия в сравнительно небольшом количестве. Помимо Кордарона, пациент получал систематически селективные липофильные β -блокаторы (биспролол), статины (симвастатин), ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (периндоприл), антиагреганты (ацетилсалициловая кислота), противодиабетические препараты (метформин), периодически – аллопуринол. Амбулаторное наблюдение пациента с периодичностью 1 раз в 3–6 месяцев в соответствии с его желанием осуществлялось в той немецкой клинике, в которой выполнялось аорто-коронарное шунтирование. Там же, в Германии, им приобретались все лекарственные препараты.

Перед последней госпитализацией в течение примерно 5 дней больной обращал внимание на то, что у него появились перебои в работе сердца.

Холтеровское мониторирование, выполненное в первые

Таблица 1. Стоимость лечения разными антиаритмическими препаратами в течение 30 суток

Название препарата	Ценовой диапазон в разных аптеках Санкт-Петербурга (руб.)	Средняя цена упаковки (руб.)	Стоимость 1 таблетки (руб.)	Затраты на 30 суток лечения (руб.)
Аллапинин	460,0–567,7	513,9	17,1	1539
Кордарон	215,2–299	257,1	8,6	516
Пропанорм	313,3–637,3	475,3	9,5	855
Ритмонорм	550–1174	862,0	17,2	1548
Сотагексал	154,6–356,4	255,5	12,8	576
Соталекс	185–440	312,5	10,4	468
Этацин	423,3–861,5	642,4	12,8	1152

сутки после поступления пациента в стационар, выявило пятикратное увеличение количества, а также появление парных и групповых полиморфных желудочковых экстрасистол. При программировании кардиовертера-дефибриллятора оказалось, что заряд батареи достаточен, а срабатывание устройства все 8 раз было связано с появлением пароксизмов полиморфной желудочковой тахикардии продолжительностью 30 секунд (в соответствии с запрограммированными параметрами дефибрилляции). Было высказано предположение о том, что амиодарон утратил свою эффективность, однако в качестве первого шага, чтобы окончательно в этом убедиться, было принято решение: пероральный прием препарата заменить парентеральным (внутривенным капельным) введением в дозе 7 мг на 1 кг массы тела. Уже следующие сутки Холтеровского мониторирования показали почти полное исчезновение парных и групповых желудочковых экстрасистол. Именно после получения таких результатов лечения впервые было высказано предположение о неэффективности именно того амиодарона, который получал пациент.

Действительно, при повторном расспросе удалось выяснить, что во время последнего визита пациента в Германию он впервые ввиду отсутствия в аптеке оригинального ЛС приобрел по рекомендации провизора (!) ГП.

Поскольку узнать о состоятельности высказанного предположения можно было, только определив концентрацию амиодарона в плазме (в нашей клинике нет такой возможности), пациент по собственному желанию и вопреки нашим рекомендациям уже на следующий день улетел в ту клинику Германии, в которой наблюдался система-

тически. Через несколько дней он с благодарностью сообщил, что, несмотря на внутривенное капельное введение препарата в Петербурге, содержание амиодарона в плазме действительно оказалось очень низким.

Представляется, что приведенное клиническое наблюдение достаточно корректно в том смысле, что несостоятельным (по неизвестным причинам) оказался ГП нероссийского производства.

Еще один вопрос, который хотелось бы коротко осветить: а так ли дорого лечение оригинальным амиодароном в сравнении с другими антиаритмиками? Ответить на него несложно, обратившись вновь к сайту www.webapteka.ru и проведя еще одно простое 10-минутное исследование. Итак:

Определим, какие антиаритмические препараты чаще всего используются в России. Надо полагать, помимо амиодарона, это (по алфавиту) аллапинин, пропафенон, соталол, этацизин. При этом аллапинин и этацизин – оригинальные ЛС. Пропафенон в России известен как ритмонорм и пропанорм, соталол – как соталекс (оригинальное ЛС) и сотагексал (ГП).

Определим средние терапевтические дозы для каждого из антиаритмиков. Представляется, что для аллапинина это 75 мг в сутки, для амиодарона – 400 мг в сутки (с учетом того, что он назначается сначала в нагрузочной дозе), для пропафенона – 450 мг в сутки, для соталола – 240 мг в сутки, для этацизина – 150 мг в сутки.

Определяем минимальную, максимальную и среднюю стоимость упаковки каждого препарата, рассчитываем стоимость одной таблетки и стоимость лечения в течение 30 дней.

Результаты представлены в таблице 1. Отметим, что мы включаем в исследование та-

блетки пропанорма по 150 (но не 300) мг, сотагексала – по 160 (но не 80) мг. Кроме того, учтено, что количество таблеток в упаковках разное: сотагексал – 20, аллапинин, Кордарон и соталекс – 30, пропанорм, ритмонорм и этацизин – 50.

Как видим, полученные результаты весьма интересны. Самым «дорогим» оказалось лечение оригинальными препаратами аллапинином и ритмонормом, один из которых – российского производства. Лечение ГП сотагексалом оказалось более «дорогим», чем оригинальным ЛС соталексом. Использование оригинального ЛС Кордарона, наряду с препаратами соталола, наименее затратно.

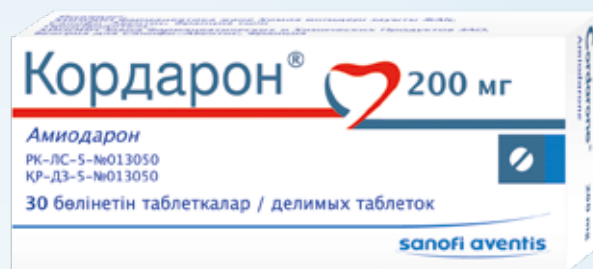
Написанное выше вовсе не означает того, что вместо аллапинина и пропафенона для лечения нарушений ритма сердца нужно использовать амиодарон. Совершенно очевидно, что выбор антиаритмического средства определяется прежде всего клинической целесообразностью его применения и лишь во вторую – стоимостью ЛС.

Однако назначая ЛС с целью, например, лечения жизнеопасных желудочковых аритмий и профилактики внезапной сердечной смерти, хотелось бы быть уверенным в том, что терапевтическая эффективность рекомендуемого препарата соответствует нашим о ней представлениям.

Поэтому, с одной стороны, мы должны добиваться ужесточения системы регистрации ЛС для того, чтобы генерическая замена в России не влекла за собой ухудшения качества лечения. С другой стороны, в тех случаях, когда ценой ошибки может оказаться жизнь пациента, мы должны назначать ЛС, эффективность которых сомнений не вызывает.

Список литературы Вы можете найти на сайте <http://www.rmj.ru>

Инструкция по медицинскому применению лекарственного средства Кордарон®



УТВЕРЖДЕНА
Приказом председателя
Комитета контроля медицинской и
фармацевтической деятельности
Министерства здравоохранения
Республики Казахстан
от 09.10.2013 г. №883

Торговое название
Кордарон®

Международное непатентованное название
Амиодарон

Лекарственная форма
Таблетки делимые 200 мг

Состав
Одна таблетка содержит
активное вещество - амиодарона гидрохлорид 200 мг,
вспомогательные вещества: лактозы моногидрат, крахмал кукурузный,
поливидон К90Г, кремния диоксид безводный коллоидный, магния сте-
арат.

Описание
Круглые таблетки от белого до слегка кремового цвета, с насечкой
для разлома и гравировкой в виде символа сердца и «200» на одной
стороне таблетки.

Фармакотерапевтическая группа
Препараты для лечения заболеваний сердца. Антиаритмические
препараты III класса.
Амиодарон. Код АТХ C01B001.

Фармакологические свойства
Фармакокинетика
Амиодарон медленно всасывается, обладает большим сродством к
различным тканям. Пероральная биодоступность варьирует в преде-
лах от 30% до 80% у разных пациентов (среднее значение около 50%).
После приема однократной дозы пиковые концентрации в плазме до-
стигаются через 3-7 часов. Терапевтические эффекты, в среднем, на-
блюдаются через неделю после начала приема препарата (от несколь-
ких дней до двух недель). Амиодарон обладает длительным периодом
полувыведения, с учетом индивидуальных различий у больных (от 20
до 100 дней). В течение первых дней лечения лекарственный препарат
накапливается в большинстве тканей тела, особенно в жировой ткани.
Элиминация начинается через несколько дней и устойчивые концен-
трации в плазме достигаются в течение нескольких месяцев, в зависи-
мости от индивидуальной реакции больного. Данные характеристики
объясняют использование насыщающих доз с целью достижения на-
копления препарата в тканях, что необходимо для получения терапев-
тического эффекта.

Часть йода, содержащегося в препарате, высвобождается и обнаружи-
вается в моче в виде йодида, что соответствует 6 мг на каждые 200 мг
дозы амиодарона в сутки. Остальная часть препарата, а, следовательно,
и большая часть йода, выводится с калом после прохождения через
печень.

Поскольку почечное выделение амиодарона незначительно, больным с
почечной недостаточностью можно назначать обычные дозы.
После отмены препарата выведение его из организма продолжается в
течение нескольких месяцев; следует принимать во внимание остаточ-
ное действие препарата в течение периода свыше 10 дней и вплоть до
1 месяца.

Фармакодинамика
Антиаритмическая активность препарата обеспечивается посредством
следующих механизмов действия:

- удлиняет 3-ю фазу потенциала активности сердечной мышцы, что
выражается, в основном, в снижении калиевого тока (III класс по
классификации Vaughan Williams);
- уменьшает синусовый автоматизм до брадикардии, не отвечающей
на воздействие атропином;
- неконкурентно подавляет альфа и бета-адренергическую актив-
ность;
- замедляет проводимость в синоатриальном узле, предсердиях и
атриовентрикулярном (АВ) узле, в особенности при ускоренном
ритме сердца;
- не влияет на внутрижелудочковую проводимость;
- увеличивает рефракторный период и уменьшает предсердную,
атриовентрикулярную и желудочковую возбудимость миокарда;
- замедляет проводимость и удлиняет рефракторный период допол-
нительных предсердно-желудочковых путей.

- Прочие свойства**
- умеренно снижает периферическое сопротивление и сердечный
ритм, что ведет к снижению потребления кислорода;
 - увеличивает коронарный выброс путем прямого воздействия на
гладкую мускулатуру артерий миокарда и поддерживает сердеч-
ный выброс путем снижения давления и периферического сопро-
тивления. Не обладает существенным отрицательным инотропным
эффектом.

Было доказано значительное уменьшение показателя общей леталь-
ности на 13% в пользу амиодарона ($DI_{95\%}$ 0,78 - 0,99; $p = 0,030$) и по-
казателя смертности ритмозависимого характера на 29% ($DI_{95\%}$ 0,59
- 0,85; $p = 0,0003$).

Показания к применению
Профилактика рецидива:

- желудочковой тахикардии, представляющей угрозу для жизни: ле-
чение должно быть начато в стационарных условиях под тщатель-
ным мониторингом
 - клинически подтвержденная, симптоматическая и вызывающая по-
терю трудоспособности желудочковая аритмия
 - клинически подтвержденная, суправентрикулярная тахикардия при
установленной необходимости лечения, если при приеме других
препаратов наблюдается устойчивость или имеются противопока-
зания для их приема
 - фибрилляция желудочков
- Лечение суправентрикулярной тахикардии: замедление или сокраще-
ние фибрилляции или трепетания предсердий.

Амиодарон может применяться у пациентов
с ишемической болезнью сердца (болезнью
коронарных артерий) и/или дисфункцией ле-
вого желудочка.

Способ применения и дозы
Начальное лечение

Обычный режим дозирования - 3 таблетки в сутки, в течение 8-10 дней.
В некоторых случаях в начале лечения могут применяться более вы-
сокие дозы (4 или 5 таблеток в сутки), но только в течение короткого
времени и при электрокардиографическом контроле.

Поддерживающее лечение
Следует определить минимальную эффективную дозу, в соответствии
с индивидуальным ответом, она может находиться в пределах от ½ та-
блетки в сутки (по 1 таблетке через день) до 2 таблеток в сутки.

Побочные действия
Очень часто ($\geq 10\%$)

- микроотложения в роговице, почти всегда присутствуют у взрос-
лых, и обычно локализируются в зоне под зрачком и не являются
противопоказанием к продолжению лечения. В исключительных
случаях могут сопровождаться восприятием цветного и ослепля-
ющего света или затуманивания зрения. Микроотложения в рого-
вице, которые образованы комплексом липидов, всегда исчезают
после прекращения лечения.
- фотосенсибилизация. Пациентам рекомендуется избегать действия
прямых солнечных лучей (и УФ-излучения вообще) во время лече-
ния.
- в отсутствии каких-либо клинических симптомов дистиреоэза уро-
вень «диссоциированного» гормона щитовидной железы (увеличе-
ние уровня Т4 при нормальном или несколько сниженном уровне
Т3) не является основанием для прерывания лечения.
- в случаях повреждения печени; данные случаи были диагностиро-
ваны по повышенным уровням трансаминаз в сыворотке. Как пра-
вило, умеренное и изолированное повышение уровня трансаминаз
(от 1,5 до 3 раз выше нормы), снижается после уменьшения дозы
или даже спонтанно.
- желудочно-кишечные нарушения (тошнота, рвота, диспепсия),
обычно возникающие во время первоначального лечения и исчеза-
ющие при снижении дозы.

- Часто ($\geq 1\%$, $< 10\%$)**
- сиреневая или синевато-серая пигментация кожи, возникающая
при высоких ежедневных дозах, назначаемых на длительный пери-
од времени. После отмены лечения данная пигментация медленно
исчезает (от 10 до 24 месяцев).
 - гипотиреоз имеет классическую форму: увеличение массы тела,
чувствительность к холоду, апатия, сонливость; явное повышение
уровня тиреотропного гормона является сигналом для его диагно-
стики. Прерывание лечения приводит к постепенному возврату к
нормальной функции щитовидной железы в течение 1-3 месяцев;
поэтому отмена препарата не имеет большого значения. Если пред-
писано в показаниях, лечение амиодароном можно продолжать в
сочетании с заместительной органотерапией на основе L-тироксина
с регулированием дозирования в зависимости от уровней тирео-
тропного гормона.

Гипертиреоз более часто вводит в заблуждение: с несколькими симпто-
мами (небольшая необъяснимая потеря веса, уменьшение эффектив-
ности противостенокардических и/или антиаритмических средств);
психиатрическими формами у пожилых людей или даже тиреотоксикозом.
Уменьшение уровней тиреотропного гормона, измеряемых сверхчув-
ствительным методом, подтверждает диагноз. Важно приостановить
лечение амиодароном, этого обычно достаточно для инициирования
клинического восстановления в течение 3-4 недель. Серьезные случаи
могут привести к смерти пациента, поэтому необходимо срочно начать
наблюдающее лечение.

Если тиреотоксикоз вызывает беспокойство либо сам по себе, либо в
связи с его эффектами на неустойчивый баланс миокарда, а эффек-
тивность синтетических антигипертиреозных средств непостоянная, то
рекомендуется непосредственная кортикостероидная терапия (1 мг/
кг) в течение достаточного длительного периода времени (3 месяца).
Сообщалось о случаях гипертиреоза через несколько месяцев после
прекращения лечения амиодароном.

■ диффузная интерстициальная или альвеолярная пневмония и
облитерирующий бронхолит с организуемой пневмонией,
иногда с летальным исходом. Появление нарастающего диспноэ
или сухого кашля - либо изолированное, либо в связи с ухудшени-
ем общего состояния (усталость, потеря веса, общее недомогание)
требует радиологического контроля и, при необходимости, пре-
кращения лечения. Данные типы пневмопатии могут развиваться в
легочной фиброз.

Ранняя отмена амиодарона, ассоциированная с кортикостеро-
идной терапией или несвязанная с ней приводит к регрессии на-
рушений. Клинические симптомы обычно исчезают за 3-4 недели.
Радиологическое и функциональное улучшение обычно происходит
медленно (несколько месяцев). Сообщалось о нескольких случаях
плеврита, главным образом связанных с интерстициальной пневмо-
патией.

- тремор или другие экстрапирамидные симптомы
- нарушения сна, включая ночные кошмары
- сенсорные, двигательные или смешанные периферические нейро-
патии
- острое повреждение печени с повышением уровня трансаминаз
крови и/или желтухой, иногда с летальным исходом, требующее
прекращения лечения
- умеренная брадикардия в зависимости от дозы

- Не часто ($\geq 0,1\%$, $< 1\%$)**
- миопатия
 - миозитическая атаксия
 - доброкачественная внутричерепная гипертензия, головная боль.
Появление изолированных головных болей требует исследования
причины, лежащей в основе данного нарушения
 - нарушения проводимости (синоаурикулярная блокада разной сте-
пени)

Редко ($\geq 0,01\%$, $< 0,1\%$)

- гипонатриемия, которая может указывать на СНСАДГ/SIADH (син-
дром неадекватной секреции антидиуретического гормона)

Очень редко ($< 0,01\%$)

- оптическая нейропатия (оптический неврит) с расфокусированным
зрением, сниженным зрением и папиллярным отеком в глазном
дне. Исходом может быть более или менее сильно уменьшение
остроты зрения. Взаимосвязь с амиодароном на сегодняшний день
не выявлена. Тем не менее, в случае какой-либо другой очевидной
причины рекомендуется прекратить лечение
- эритема во время радиотерапии
- кожные высыпания, как правило, не очень специфические
- экзfolиативный дерматит, взаимосвязь с лекарственным препара-
том не четко установлена
- алопеция
- СНСАДГ/SIADH (синдром неадекватной секреции антидиуретиче-
ского гормона), в частности при комбинированном применении с
препаратами, которые могут вызывать гипонатриемию.
- бронхоспазм, особенно у пациентов с астмой
- синдром острой дыхательной недостаточности, иногда с летальным
исходом или след за операцией (предполагается взаимосвязь с
высокими дозами)
- хроническое повреждение печени во время длительного лечения.
Гистология соответствует псевдоалкогольному гепатиту. Абстрактный
характер клинической и биологической картины (непостоянная гепа-
томегалия, повышение уровня трансаминаз крови в 1,5-5 раз выше
нормы) является основанием для регулярного мониторинга функции
печени.

Диагноз хронического повреждения печени следует рассматривать в
случае даже умеренного повышения уровня трансаминаз крови, воз-
никающего после лечения, длившегося более 6 месяцев. Клинические
и биологические нарушения обычно регрессируют после прекращения
лечения. Сообщалось о нескольких случаях необратимого исхода.

- выраженная брадикардия и редко отказ синусового узла (дисфунк-
ция синусового узла, пожилые пациенты).
- элиптизм, взаимосвязь с лекарственным средством не является
установленной.
- васкулит
- почечная недостаточность с умеренным повышением креатинина
- тромбоцитопения.

**Частота неизвестна (невозможно оценить на основе имеющихся дан-
ных)**

- легочные геморрагии, иногда обнаруженные в связи с кровохарка-
нием. Данные случаи, связанные с воздействием на легкие часто
возникают наряду с амиодарон-индуцированной пневмопатией.
- случаи ангионевротического отека.

Противопоказания

- синусовая брадикардия и синоатриальная блокада сердца при от-
сутствии коррекции искусственным водителем ритма сердца
- синдром слабости синусового узла при отсутствии коррекции ис-
кусственным водителем ритма сердца (риск остановки синусового
узла)
- нарушения предсердно-желудочковой проводимости высокой сте-
пени при отсутствии коррекции искусственным водителем ритма
сердца
- гипертиреоз в связи с возможным обострением, вызванным при-
менением амиодарона
- известные реакции повышенной чувствительности к йоду, амиодаро-
ну или одному из вспомогательных веществ
- беременность
- период лактации
- комбинация с лекарственными препаратами, которые могут вы-
зывать пируэтную желудочковую тахикардию типа «torsade de
pointes»:

- противояритмические средства класса Ia (хинидин, гидрохини-
дин, дисопирамид)
- противояритмические средства класса III (сotalол, дофетилид,
ибутилид)
- другие лекарственные препараты, такие как: соединения
мышьяка, берприл, цизаприл, дифеманил, дозетрон в/в, эри-
тронимид в/в, мизоластин, моксифлоксацин, спирамидин в/в, то-
ремифен, винкамин в/в (см. «Лекарственные взаимодействия»).

Лекарственные взаимодействия

Противояритмические средства

Многие противояритмические средства снижают автоматизм, прово-
димость и сократительную способность сердца.

Комбинированное назначение с разными классами противояритмиче-
ских средств может дать благоприятный терапевтический эффект, но
наиболее часто является очень чувствительным процессом, требую-
щим пристального клинического и ЭКГ мониторинга.

Комбинированное применение с противояритмическими средствами,
которые вызывают пируэтную желудочковую тахикардию (амиодарон,
дисопирамид, хинидиновые соединения, сotalол и т.д.) противопоказано.
Комбинированное применение с противояритмическими средствами
того же класса не рекомендуется, кроме исключительных случаев,
связанных с повышенным риском неблагоприятных воздействий на
сердце.

Комбинированное применение с лекарственными препаратами, обла-
дающими негативными инотропными свойствами, которые вызывают
брадикардию и/или которые замедляют предсердно-желудочковую
проводимость, является чувствительным процессом, требующим кли-
нического и ЭКГ мониторинга.

**Лекарственные препараты, которые могут вызывать пируэтную желу-
дочковую тахикардию**

Данная тяжелая форма аритмии может быть вызвана рядом ле-
карственных препаратов, противояритмических средств или иным об-
разом.

Гипокалиемия является предрасполагающим фактором, как и бради-
кардия или врожденное или приобретенное предшествующее удлине-
ние QT интервала.

Лекарственными препаратами, которые могут вызывать пируэтную же-
лудочковую тахикардию, являются в частности противояритмические
средства класса Ia и III и некоторые нейролептики.

В отношении эритронимида, спирамицина и винкамина данное взаи-
модействие касается только лекарственным форм, вводимых внутри-
венным способом.

Использование торадогенного средства с другим торадогенным средством, как правило, противопоказано. Однако, метадон и некоторые подгруппы являются исключением к данному правилу:

- антипаразитарные средства (галофантрин, лумефантрин, пентамидин) не рекомендуются только при использовании с другими торадогенными средствами;
- нейролептики, которые способны индуцировать пируэтную желу-дожковую тахикардию, также являются нереккомендуемыми препаратами и не противопоказаны для использования с другими торадогенными средствами.

Средства, вызывающие брадикардию

Многие лекарственные препараты могут вызывать брадикардию. В частности это относится к противоярритмическим средствам класса III, бета-блокаторам, некоторым противоярритмическим средствам класса III, некоторым блокаторам кальцевых каналов, препаратов на-перстянки, пилокарпина и антихолинэстеразных средств.

Противопоказанные комбинации (см. «Противопоказания»)

Лекарственные препараты, которые способны вызывать пируэтную желу-дожковую тахикардию (кроме антипаразитарных средств, нейро-лептиков и метадона, см. «Нереконструиемые комбинации»);

- противоярритмические средства класса Ia (хинидин, гидрохинидин, дизопирамид)
- противоярритмические средства класса III (дофетилид, ибутилд, соталол)
- другие лекарственные препараты, такие как: соединения мышья-ка, бепридил, цизаприд, дифеманил, долазетрон в/в, эритромицин в/в, миластин, моксифлоксацин, спирамицин в/в, торемифен, винкамин в/в.

Повышенный риск развития желу-дожковой аритмии, в частности пиру-этной желу-дожковой тахикардии.

Нереконструиемые комбинации

Циклоспорин

Повышение концентрации циклоспорина в крови из-за снижения метаболизма печени с риском возникновения нефротоксических эф-фектов.

Анализ концентраций циклоспорина в крови, мониторинг почечной функции и корректировка дозы циклоспорина во время лечения ами-одароном.

Ингибируемый дилтиазем

Риск возникновения брадикардии и предсердно-желу-дожковой блока-ды сердца.

Если данного сочетания невозможно избежать, важную роль будет играть тщательное клиническое наблюдение и постоянный ЭКГ мо-ниторинг.

Ингибируемый верапамил

Риск возникновения брадикардии и предсердно-желу-дожковой блока-ды сердца.

Если данного сочетания невозможно избежать, важную роль будет играть тщательное клиническое наблюдение и постоянный ЭКГ мо-ниторинг.

Антипаразитарные средства, которые могут вызвать пируэтную желу-дожковую тахикардию (галофантрин, лумефантрин, пентамидин)

Повышенный риск возникновения желу-дожковой аритмии, в частности пируэтной желу-дожковой тахикардии.

Если возможно, прекратите 1 из 2 лечений. Если данного сочетания невозможно избежать, важную роль будет играть предварительный контроль интервала QT и ЭКГ мониторинг.

Нейролептики, которые способны вызывать пируэтную желу-дожковую тахикардию: (амисульприд, клопромазин, циамамазин, дроперидол, флуфеназин, галоперидол, левопромазин, пимозид, пипамперон, пилотизин, сертиндол, сульпирид, сультоприд, тиаприд, зуклопентиксол).

Повышенный риск возникновения желу-дожковой аритмии, в частности пируэтной желу-дожковой тахикардии.

Метадон

Повышенный риск возникновения желу-дожковой аритмии, в частности пируэтной желу-дожковой тахикардии.

Комбинации, требующие принятия мер предосторожности при ис-пользовании

Пероральные антикоагулянты

Увеличение антикоагулянтного эффекта и риска кровотечений.

Более частый МНО мониторинг. Корректировка пероральной дозы антикоагулянтного средства во время лечения амидодароном и спустя 8 дней после прекращения лечения.

Бета-блокаторы помимо соталола (противопоказанная комбинация) и эсмолала (комбинация, требующая принятия мер предосторожности при использовании)

Нарушения проводимости и автоматизма (угнетенные компенсаторные симпатические механизмы). Требуется ЭКГ и клинический мониторинг. Бета-блокаторы при сердечной недостаточности (бизопролол, карве-дил, метопролол, небиволол)

Нарушения автоматизма и сердечной проводимости с риском возник-новения «чрезмерной брадикардии.

Повышенный риск возникновения желу-дожковой аритмии, в частности пируэтной желу-дожковой тахикардии. Необходим регулярный клини-ческий и ЭКГ мониторинг.

Дабигатран

Повышенные концентрации дабигатрана в сыворотке с повышенным риском кровотечения. Клинический мониторинг и корректировка дозы дабигатрана при необходимости, не превышая 150 мг/день.

Лекарственные препараты наперстянки

Ослабленный автоматизм («чрезмерная брадикардия) и нарушение предсердно-желу-дожковой проводимости. При применении дигоксина отмечается повышение его уровня в крови, связанное со снижением его клиренса.

ЭКГ и клинический мониторинг, а также контроль уровней дигоксина в крови и корректировка дозы дигоксина при необходимости.

Перорально вводимый дилтиазем

Риск возникновения брадикардии или предсердно-желу-дожковой блокады сердца, в частности у пожилых пациентов. Требуется ЭКГ и клинический мониторинг.

Некоторые макролиды (азитромицин, кларитромицин, рокситромицин) Повышенный риск желу-дожковой аритмии, в частности пируэтной желу-дожковой тахикардии. ЭКГ и клинический мониторинг во время сопутствующего введения.

Перорально вводимый верапамил

Риск возникновения брадикардии и предсердно-желу-дожковой блока-ды сердца, в частности у пожилых пациентов.

Эсмолол

Нарушения сократительной функции, автоматизма и проводимости сердца (подавление компенсаторных симпатических механизмов). Требуется ЭКГ и клинический мониторинг.

Гипокалиемические средства: гипокалиемические диуретики (в моно-терапии или в комбинации), стимулирующие слабительные средства, амфотерицин В (в/в способ введения), глюкокортикоиды (системный способ), тетразолатид

Повышенный риск возникновения желу-дожковой аритмии, в частности пируэтной желу-дожковой тахикардии (гипокалиемия является пред-располагающим фактором).

Следует провести коррекцию гипокалиемии перед введением лекар-ственного препарата, а также необходимо проводить ЭКГ, мониторинг электролитов крови и клинический мониторинг.

Лидокаин

Риск повышения концентраций лидокаина в плазме с возможностью появления неврологических и сердечных нежелательных эффектов в связи с его пониженным печеночным метаболизмом, вызванным ами-одароном.

Клинический и ЭКГ мониторинг, при необходимости контроль кон-центраций лидокаина в плазме. При необходимости корректировка дозирования лидокаина во время лечения амидодароном и после его отмены.

Орлистат

Риск снижения концентрации амидодарона и его активного метаболита в плазме.

Требуется клинический и при необходимости ЭКГ мониторинг.

Фенитоин (и по экстраполяции фосфенитоин)

Повышение концентраций фенитоина в плазме с симптомами пере-дозировки, в частности неврологические симптомы (сниженный ме-таболизм фенитоина печенью). Клинический мониторинг, контроль концентраций фенитоина в плазме и, возможно, корректировка дозы).

Симвастатин

Повышенный риск возникновения нежелательных эффектов (в за-висимости от концентрации), таких как рабдомиолиз (сниженный печеночный метаболизм симвастатина). Не превышайте дозу 20 мг/день симвастатина или используйте другой статин, не затрагиваемый данным типом взаимодействия.

Такролимус

Повышение уровня такролимуса в крови в связи с ингибированием его метаболита амидодароном. Измерение уровней такролимуса в крови, мониторинг функции почек и корректировка дозы такролимуса при комбинированном назначении с амидодароном и после отмены ами-одарона.

Средства, вызывающие брадикардию

Повышенный риск желу-дожковой аритмии, в частности пируэтной желу-дожковой тахикардии. Требуется клинический и ЭКГ мониторинг.

Комбинации, которые следует принять во внимание

Пилокарпин

Риск возникновения чрезмерной брадикардии (дополнительные эф-фекты средств, вызывающих брадикардию).

Особые указания

Был проведен метаанализ тринадцати контролируемых рандомизи-рованных проспективных исследований с участием 6 553 пациентов с недавним инфарктом миокарда (78%) или хронической сердечной недостаточностью (22%).

Средний период последующего наблюдения за пациентами варьиро-вал от 0.4 до 2.5 лет. Ежедневная поддерживающая доза составляла в среднем от 200 до 400 мг.

В данном метаанализе было доказано значительное уменьшение по-казателя общей летальности на 13% в пользу амидодарона (ДИ_{95%} 0.78 – 0.99; p= 0.030) и показателя смертности ритмозависимого характера на 29% (ДИ_{95%} 0.59 – 0.85; p= 0.0003).

Однако, данные результаты необходимо интерпретировать с осто-рожностью, принимая во внимание гетерогенность включенных в анализ исследований (гетерогенность, связанная, главным образом, с выбранной популяцией, продолжительность периода последующе-го наблюдения, использованная методология и результаты исследо-ваний).

Процентное соотношение отмененного лечения было выше в группе амидодарона (41%), чем в группе плацебо (27%).

У 7% пациентов, принимающих амидодарон, был выявлен гипотиреоз в сравнении с 1% в группе плацебо. Гипотиреоз был диагностирован у 1.4% пациентов, принимающих амидодарон, по сравнению с 0.5% в группе плацебо. Интерстициальная пневмония возникла у 1.6% пациентов, принимающих амидодарон, по сравнению с 0.5% в группе плацебо.

Предупреждения

Кардиологические эффекты

- до начала лечения необходимо провести ЭКГ
- урежение частоты сердечных сокращений может усиливаться у пожилых пациентов.
- электрокардиограмма меняется на фоне лечения амидодароном. Данное изменение, вызываемое Кордароном, заключается в уд-линии интервала QT, что отражает удлинение реполяризации, возможно с появлением U волны; это признак импрегнации тера-певтическим средством, а не токсичности.
- наступление предсердно-желу-дожковой блокады 2-й и 3-й степени, синоурикулярная блокада сердца или бифасикулярная блокада должны быть основанием для временного прекращения лечения. Предсердно-желу-дожковая блокада 1-ой степени должна быть ос-нованием для проведения более пристального мониторинга.
- сообщалось о наступлении новой аритмии или ухудшения предше-ствующей, леченой аритмии (см. «Побочные действия»).
- аритмогенный эффект амидодарона слабый, даже меньше, чем аритмогенный эффект большинства противоярритмических средств, и, главным образом, возникает в сочетании с некоторыми лекарственными препаратами (см. «Лекарственные взаимодей-ствия») или при нарушениях электролитного баланса.

Воздействия на щитовидную железу

- присутствие йода в лекарственном препарате искажает некоторые тесты на функцию щитовидной железы (связывание радиоактивно-го йода, белково-связанный йод); однако, оценка функции щито-видной железы по-прежнему возможна (T3, T4, _{св}, TSH).
- Амидодарон может вызывать аномалии щитовидной железы, в част-ности у пациентов с нарушениями функции щитовидной железы в анамнезе. Проведение анализа на тиреотропный гормон реко-мендуется для всех пациентов перед началом лечения и затем на регулярной основе во время лечения и через несколько месяцев после прекращения лечения, равно как и в случае клинического подозрения на дистиреоз (см. «Побочные действия»).

Воздействие на легкие

Появление диспноэ или сухой кашель сами по себе или в связи с ухудшением общего состояния должны предполагать возможность легочной токсичности, например, интерстициальной пневматии, и требовать радиологического контроля.

Воздействие на печень

Регулярный мониторинг функции печени рекомендуется в начале ле-чения и затем на регулярной основе во время лечения амидодароном.

Воздействие на нервно-мышечную систему

Амидодарон может вызывать сенсорную, двигательную и смешанную периферическую нейропатию и миопатию.

Воздействие на глаза

В случае расфокусированного зрения или уменьшения остроты зре-ния необходимо быстро провести полный офтальмологический ана-лиз, включая глазное дно. Необходимо прекратить лечение амидодаро-ном в случае наступления амидодарон-индуцированной нейропатии или оптического неврита в связи с потенциальным риском развития слепоты.

Воздействия, вызванные взаимодействием с другими лекарственными препаратами

В комбинации (с см. «Лекарственные взаимодействия»):

- Бета-блокаторами за исключением соталола (противопоказанная комбинация) и эсмолала (комбинация, требующая принятия мер предосторожности),
- Верапамилом и дилтиаземом,

следует рассматривать только для профилактики угрожающей жизни желу-дожковой аритмии.

Применение амидодарона не рекомендуется с циклоспорином, дилтиа-земом (инъекционная форма) и верапамилом (инъекционная форма), некоторыми антипаразитарными средствами (галофантрин, луме-фантрин и пентамидин), некоторыми нейролептиками (амисульприд, клопромазин, циамамазин, дроперидол, флуфеназин, галоперидол, левопромазин, пимозид, пипамперон, пилотизин, сертиндол, сульпирид, сультоприд, тиаприд, зуклопентиксол) и метадонам (см. «Лекарственные взаимодействия»).

Воздействия, вызванные вспомогательными веществами

Данный лекарственный препарат содержит лактозу. Следовательно, препарат не рекомендован пациентам с непереносимостью галактозы. Дефицит лактазы Лаппа или синдром мальабсорбции глюкозы/галак-тозы (редкие наследственные заболевания).

Меры предосторожности при использовании

- электролитные нарушения, в частности гипокалиемия: важно принимать во внимание ситуации, которые могут быть связаны с гипокалиемией, способствующей наступлению проаритмических эффектов.
- перед введением амидодарона необходимо проводить коррекцию гипокалиемии.
- нежелательные эффекты, упомянутые ниже, обычно связаны с чрезмерными уровнями лекарственного препарата; их можно из-бежать или их тяжесть можно снизить путем тщательного подбора минимальной эффективной дозы.
- пациентам следует рекомендовать избегать воздействия солнеч-ного света или использовать солнцезащитные средства во время лечения.
- у детей безопасность и эффективность амидодарона не была оце-нена посредством контролируемых клинических испытаний.
- в связи с возможным увеличением дефибрилляции и/или порога стимуляции имплантируемых кардиодефибрилляторов или карди-остимуляторов, порог следует проверять перед началом лечения и несколько раз во время лечения амидодароном, а также всякий раз при корректировке дозы.

Анестезия

До операции анестезиологу необходимо проинформировать о том, что пациент лечится амидодароном.

Длительное лечение амидодароном может увеличивать гемодинами-ческий риск, связанный с общей или местной анестезией в плане неже-лательных эффектов. Нежелательные эффекты включают в частности брадикардию, гипотензию, снижение минутного объема выброса и нарушения проводимости. Более того, некоторые случаи острой дыхательной недостаточности были отмечены у пациентов, лечившихся амидодароном, непосред-ственно в послеоперационном периоде. Следовательно, рекомендует-ся, чтобы за данными пациентами проводился тщательный мониторинг во время искусственной вентиляции легких.

Беременность

В доклинических исследованиях не было доказано каких-либо тера-тогенных эффектов. Отсутствие тератогенных эффектов в доклиниче-ских исследованиях не гарантирует подобных эффектов у людей. На сегодняшний день было доказано, что вещества, вызывающие маль-формации у людей, являются тератогенными у животных во время ис-следований, проведенных надлежащим образом на двух видах.

В клиническом контексте в наличии нет достаточного количества реле-вантных данных для оценки возможного тератогенного эффекта ами-одарона при его введении во время первого триместра беременности. В связи с тем, что щитовидная железа плода начинает связывать йод с 14 недели амений, никакие эффекты на щитовидную железу плода не ожидаются в случае раннего введения.

Перегрузка йодом в связи с использованием данного лекарственного препарата вне данного периода может вызывать биологический или даже клинический гипотиреоз плода (струма).

Следовательно, использование данного лекарственного препарата противопоказано, начиная с 2-го триместра беременности.

Лактация

Амидодарон и его метаболит вместе с йодом выделяются в грудное молоко в концентрации, превышающих концентрации в материнской плазме. В связи с риском гипотиреоза у новорожденного младенца грудное вскармливание противопоказано у пациентов, получающих лечение с использованием данного лекарственного препарата.

Особенности влияния лекарственного средства на способность управ-лять транспортным средством или потенциально опасными механиз-мами

Следует соблюдать осторожность при выполнении действий, требую-щих повышенного внимания.

Передозировка

Симптомы: синусовая брадикардия, желу-дожковая аритмия, в т. ч. пи-руэтная желу-дожковая тахикардия, печеночная недостаточность.

Лечение: симптоматическое. Принимая во внимание кинетической профиль препарата, рекомендуется кардиомониторинг в течение 1 месяца.

Амидодарон и его метаболиты не выводятся при диализе.

Форма выпуска и упаковки

По 10 таблеток помещают в контурные ячейковые упаковки из пленки поливинилхлоридной и фольги алюминиевой.

По 3 контурные упаковки вместе с инструкцией по медицинскому при-менению на государственном и русском языках вкладывают в пачку картонную.

Условия хранения

Хранить в сухом месте при температуре не выше 30° С.

Хранить в недоступном для детей месте!

Срок хранения

3 года

Не применять по истечении срока годности.

Условия отпуска из аптек

По рецепту.

Производитель

XI/ИОИИЗ Завод Фармацевтических и Химических Продуктов ЗАО, Венгрия

Адрес местонахождения:

2112 Veresegyhaz, Leval u.5, Hungary

Владелец регистрационного удостоверения

Санofi-Авентис, Франция

Адрес организации, принимающей на территории Республики Казахстан претензии от потребителей по качеству продукции (товара)

ООО «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

Клинический случай удлинения интервала QT



Сайфутдинов Р.Г., Пак Э.В., Барыева Л.Ф., Шарафутдинова Р.Р.
ГБОУ ДПО «Казанская государственная медицинская академия»
Минздравсоцразвития РФ, г. Казань

В статье представлены результаты обследования, наблюдения и лечения пациентки с инфарктом миокарда, осложненного в остром периоде нарушением ритма в виде желудочковой тахисистолии на фоне удлинённого QT, развившиеся в результате приема амиодарона и кларитромицина.

Пациентка Г., 70 лет, поступила в РКБ №3 07.10.2011 г. с жалобами на общую слабость, интенсивные сжимающие и жгучие боли за грудиной, иррадиирующие в левое плечо, которые не прошли после приема экстракта валерианы, пустырника и продолжались в течение 6 ч. Больная на скорой медицинской помощи была доставлена в стационар с купированным болевым синдромом и госпитализирована.

Объективно: общее состояние средней степени тяжести. Сознание ясное. Телосложение гиперстеническое. Положение больной в постели пассивное. Кожные покровы и видимые слизистые бледные. Высыпаний нет. Щитовидная железа не увеличена, не пальпируется. Питание избыточное. Рост – 1,58 м, вес – 72 кг индекс массы тела (ИМТ) = 29 кг/м². Периферические лимфатические узлы не увеличены. Костно-суставная система без видимой патологии. Периферических отеков нет. Система органов дыхания: дыхание через нос свободное, ЧДД 20 в мин., перкуторно звук над легкими легочной. Аускультативно дыхание везикулярное, хрипы не выслушиваются. Сердечно-сосудистая система: верхушечный толчок

не визуализируется, пальпируется в V межреберье, на 1 см кнаружи от левой среднеключичной линии, ограниченный, низкий. Перкуторно границы относительной тупости сердца расширены влево на 1 см кнаружи от левой среднеключичной линии. Тоны сердца приглушены, аритмичны. Акцент 2-го тона на аорте. Пульс 100 уд./мин. удовлетворительного наполнения, аритмичный за счет частых экстрасистол (аллоритмия типа би- и тригимении). Дефицита пульса нет. Шумов нет. АД на обеих руках 100/60 мм рт.ст. Пульсация на периферических сосудах сохранена, шумов нет. Система пищеварения: язык влажный, не обложен, зев спокойный. Живот мягкий, безболезненный, участвует в акте дыхания. Печень, селезенка не увеличены. Стул регулярный (1 раз в день). Диурез в норме. Симптом Пастернацкого отрицательный с обеих сторон. Отеков нет.

Анализ крови от 07.10.11: эритроциты – $3,2 \times 10^{12}/л$; гемоглобин – 89 г/л; лейкоциты – $11 \times 10^{12}/л$; лейкоформула: палочкоядерные – 18%, сегментоядерные – 49%, эозинофилы – 1%, базофилы – 0%, моноциты – 9%, лимфоциты – 23%; тромбоциты – $450 \times 10^9/л$, СОЭ – 5 мм/ч.

Биохимический анализ крови от 07.10.11: аланинаминотрансфераза – 12 Ед/л (N 40 Ед/л); аспаратаминотрансфераза – 36 Ед/л; мочевины – 9,7 ммоль/л; креатинин – 156 мкмоль/л; холестерин – 6,24 ммоль/л; триглицериды – 1,98 ммоль/л; общий билирубин – 10,7 мкмоль/л; миоглобин – 119,2 нг/мл (N до 95 нг/мл); тропонины положительные; Д-димер – 233 нг/мл (N 255 нг/мл); глюкоза – 8,86 ммоль/л.

Коагулограмма от 07.10.11: АЧТВ – 33,1 с.; фибриноген – 5,3 г/л; фибринолитическая активность – 5 ч. 45 мин.; МНО – 1,42 ед., фибриноген – В отр.

Анализ мочи от 07.10.11: цвет соломенно-желтый, реакция кислая; плотность – 1012, белок – 0,033 г/л (N 0,12 г/л); сахар отр.; эпителий – 0–1–3, лейкоциты – 0–1–2, эритроциты – 0–1–1, соли мочевой кислоты +++, ураты +++.

Рентгенография органов грудной клетки от 07.10.11: в легких нарушение гемодинамики малого круга кровообращения по смешанному типу с преобладанием венозного застоя. Усиление легочного рисунка преимущественно по средним и нижним долям. Не исключается наличие выпота в плев-

ральных полостях. Сердечно-сосудистая тень: границы сердечной тени расширены. Кардиоторакальный индекс (КТИ) – 0,65. Расширена в восходящем отделе, уплотнена и удлинена дуга аорты.

Эхокардиография от 07.10.11: аорта уплотнена (аортальное отверстие – 3,2 см, N до 3,7 см). Левое предсердие увеличено (ЛП – 4,3 см, N до 3,6 см). Полость левого предсердия расширена (КДР – 6,3 см, КСР – 5,2 см; N КДР – 5,5; КСР – до 3,7). Сократимость миокарда

левого желудочка снижена (35%, N более 50%). Межжелудочковая перегородка: ТМЖП – 0,9 см (N 0,7–1,1); ТЗСЛЖ – 1,1 см, (N до 1,1). Аортальный клапан: створки уплотнены, кальциноз створок I ст., амплитуда раскрытия норм. (АК – 1,5 ст. см; N до 1,9 ст. см). Митральный клапан: противофаза есть: пик А > пика Е. Правый желудочек: ПЗР – 2,6 см (N до 3 см). Признаки недостаточности митрального клапана 1–2-й ст.; трикуспидального 1-й ст.

Заключение: признаки гипокинезии в области передней стенки, межжелудочковой перегородки, верхушки левого желудочка. Дилатация левых камер сердца. Снижение сократительной функции миокарда. Недостаточность митрального клапана 1–2-й ст. Диастолическая дисфункция миокарда обоих желудочков.

Назначено лечение:

- Гепарин болюсно 80 Ед/кг с последующим переводом на инфузию (18 Ед/кг/ч.).

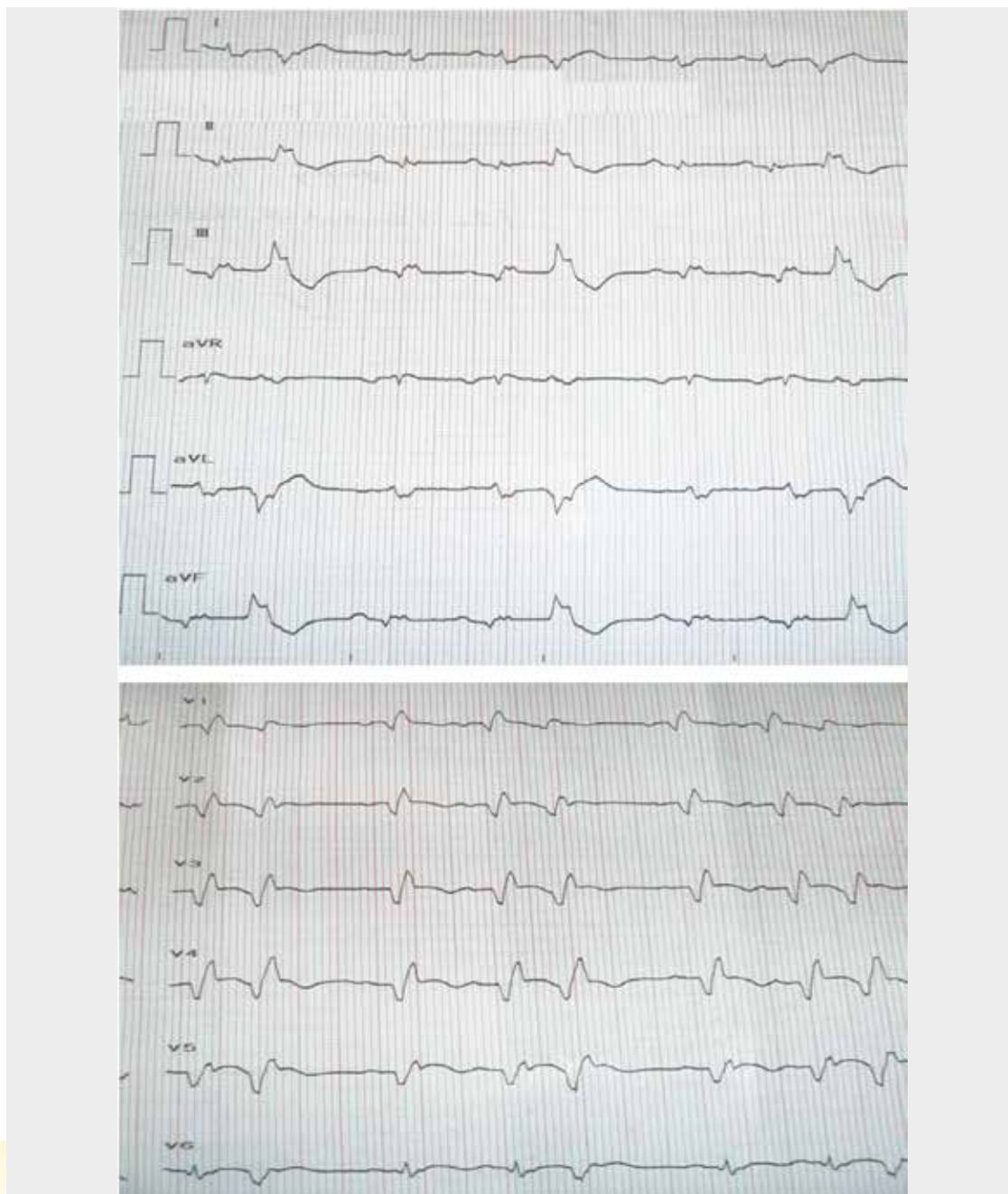


Рисунок 1. Синусовая тахикардия, частые желудочковые extrasистолы, аллоритмия по типу би- и тригеминии, переднеперегородочный инфаркт миокарда с распространением на верхушку, боковую и нижнюю стенки с зубцом Q (скорость 25 мм/с).

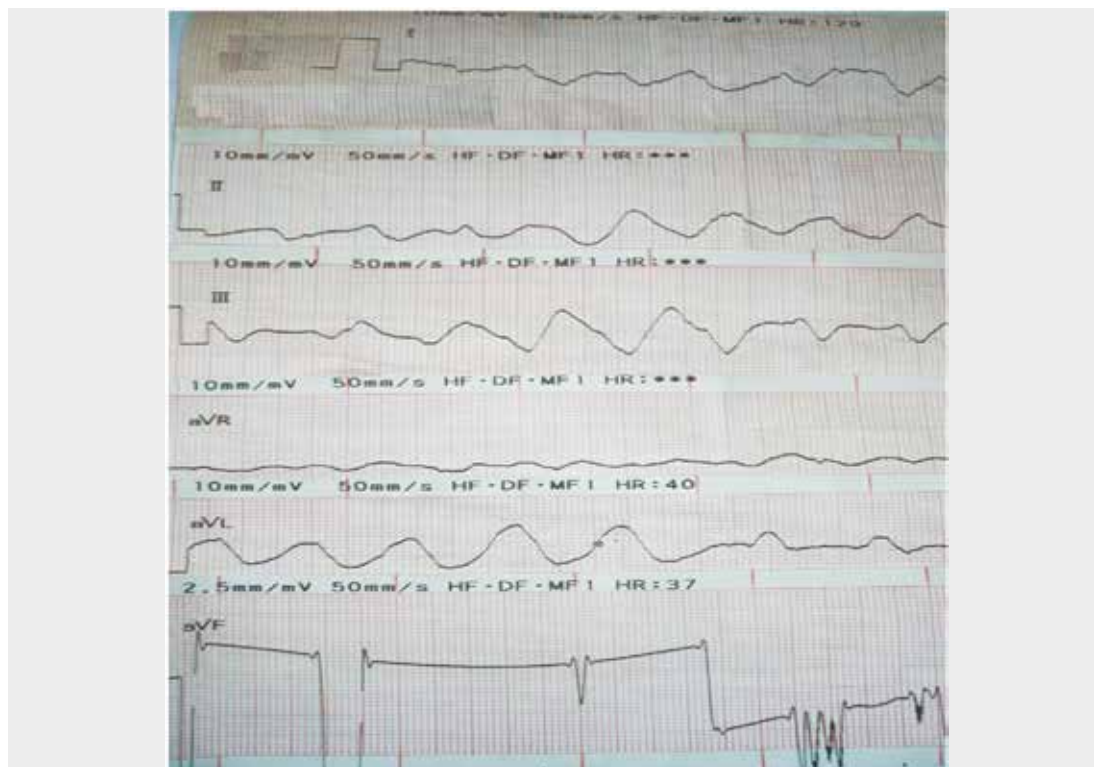


Рисунок 2. Фибрилляция желудочков (скорость 50 мм/с).

- Клопидогрель 300 мг.
- Метопролол сулкат 12,5 мг 2 раза в день. В виду низкого АД (100/60 мм рт.ст.) были назначены малые дозы препарата.
- Кислород через носовой катетер.

На 12-й день пребывания в клинике состояние пациентки резко ухудшилось. Появилась сильная слабость, головокружение, дважды был черный стул (в виде милены). В общем анализе крови гемоглобин – 74 г/л, эритроциты $2,78 \times 10^{12}/л$, цветной показатель – 0,8. Понижилось артериальное давление с 120/70 до 90/70 мм рт.ст. Срочно проведена фиброгастроуденоскопия: выявлена язва двенадцатиперстной кишки диаметром 2 см, кровоточащая. Больная на скорой помощи была направлена в хирургическое отделение по поводу кровоточащей язвы двенадцатиперстной кишки, где проводилось консервативное лечение. Кровотечение было остановлено, начата эрадикационная терапия *Helicobacter pylori* по схеме: кларитромицин (клацид) 500 мг 2 раза в сут., омепразол по 20 мг 2 раза в

день, амоксициллин 1000 мг 2 раза в сут. в течение 14 дней. На 3-й день после остановки кровотечения больная вновь переведена в терапевтическое отделение РКБ №3.

На электрокардиограмме (ЭКГ) от 21.10.11: ритм синусовый, ЧСС 115 уд./мин. Вертикальное положение электрической оси сердца. Угол $\alpha = 85^\circ$. Синусовая тахикардия, частые желудочковые экстрасистолы, аллоритмия по типу би- и тригеминии, картина переднеперегородочного инфаркта миокарда с распространением на верхушку, боковую и нижнюю стенки с зубцом Q (рис. 1).

В виду частых желудочковых экстрасистол был назначен лидокаин по 4,0 мл 2% 1 раз в день, амиодарон 200 мг 3 раза в день. Также была продолжена эрадикационная терапия, назначенная в хирургическом отделении; альмагель, дицинон 2 мл 2 раза в день; калия хлорид 30 мл 4% 2 раза в день на 200 мл 0,9% натрия хлорида; феррум лек по 20 мл 1 раз в день, эналаприл по 2,5 мг 1 раз в день.

На 17-й день пребывания в стационаре у больной возник синкопе. На мониторе зарегистрирована фи-

брилляция желудочков (рис. 2).

Проводились реанимационные мероприятия: электрическая дефибриляция (200 Дж). Синусовый ритм восстановился. Через несколько часов на ЭКГ: подъем сегмента ST по типу монофазной кривой в II, III и в aVF, в V1 зарегистрирован короткий эпизод желудочковой тахисистолии (рис. 3).

У пациентки, имеющей обширный инфаркт миокарда, осложнившийся экстрасистолами, желудочковой тахисистолией и фибрилляцией желудочков, был зарегистрирован удлинённый интервал QT (QT кор. = 0,56 с., в норме QT кор. = 0,44 с.), по-видимому, обусловленный приемом клацида и амиодарона (рис. 4).

В связи с этим амиодарон и клацид были отменены и назначен метопролол в дозировке 25 мг 2 раза в день под контролем ЧСС и АД.

На фоне проводимой терапии состояние пациентки улучшилось. Число экстрасистол значительно уменьшилось, эпизодов тахисистолии и фибрилляции желудочков не наблюдалось. Интервал QT нормализовался. QT кор. = 0,42 (рис. 5).

Пациентка была выписана с

диагнозом «ишемическая болезнь сердца, крупноочаговый трансмуральный переднеперегородочный инфаркт миокарда с переходом на верхушку, боковую и нижнюю стенку. Полная блокада правой ножки пучка Гиса. Удлиненный интервал QT на фоне приема клацида и амиодарона с нарушениями ритма в виде частых желудочковых экстрасистол (аллоритмии, в виде би- и тригеминии), короткие эпизоды тахисистолии и фибрилляции желудочков. ХСН I. ФК 3. Сахарный диабет II типа. Язвенная болезнь желудка, осложненная

кровотечением. Атеросклероз аорты».

Рекомендовано: продолжить прием β -адреноблокаторов (под контролем АД и ЧСС), ингибиторов АПФ, ацетилсалициловой кислоты, омега-3 полиненасыщенных жирных кислот (омакор). Наблюдение у кардиолога.

Особенность данного случая в том, что у пациентки удлинился интервал QT на фоне приема клацида и амиодарона. Известно, что этот феномен приводит к нарушению ритма (фибрилляция желудочков, экстрасистолия, же-

лудочковая тахисистолия), что и наблюдалось у нашей больной. После отмены амиодарона и клацида, и назначения β -адреноблокаторов (метопролол) наблюдалась положительная динамика в виде улучшения состояния, устранения нарушения ритма и нормализации интервала QT. Поэтому необходимо у больных с острым инфарктом миокарда, который сам по себе может осложниться удлинением интервала QT, учитывать скорректированный интервал QT и в зависимости от этого проводить соответствующую терапию.



Рисунок 3. Эпизод желудочковой тахисистолии (скорость 50 мм/с).

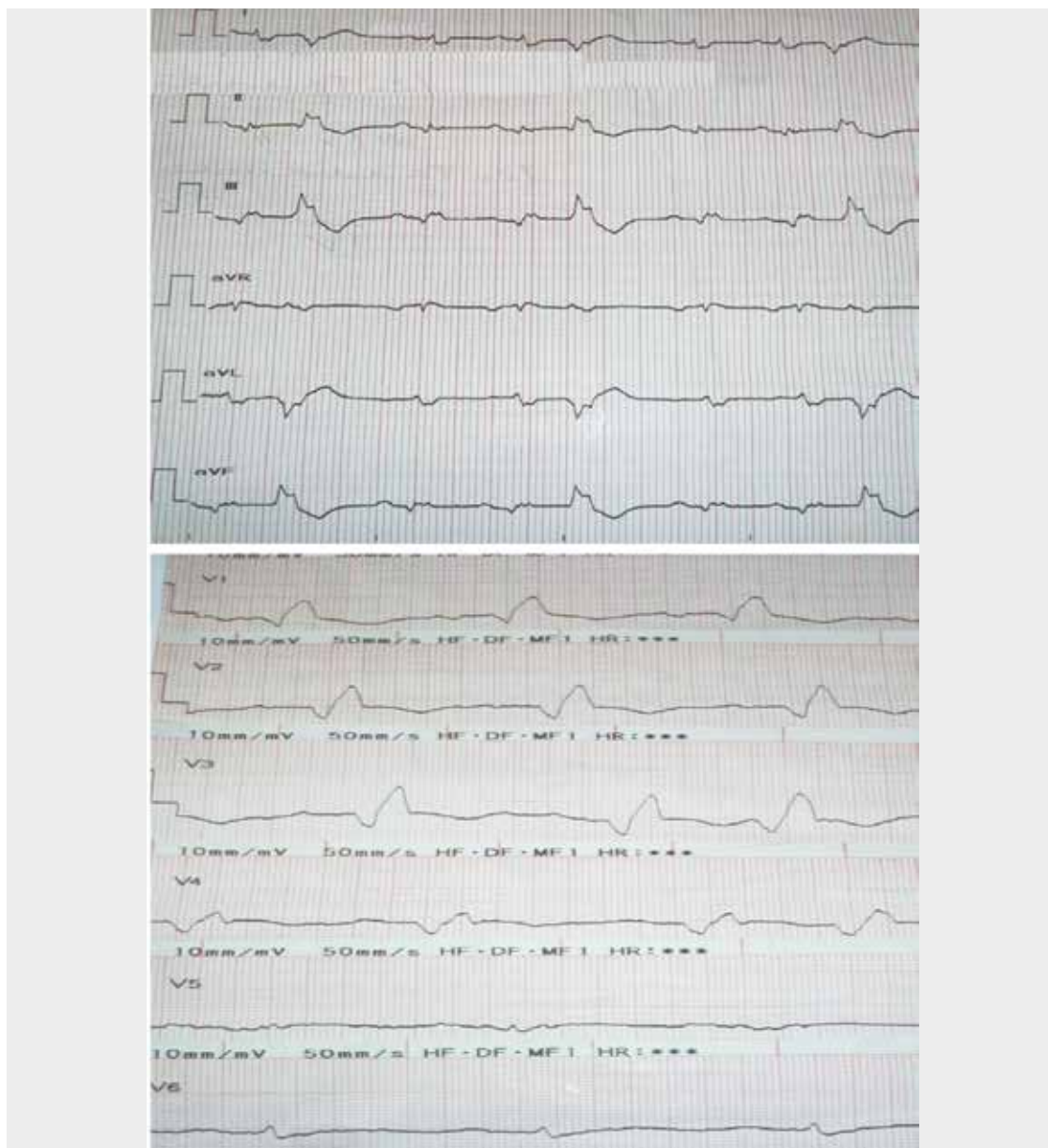


Рисунок 4. Удлинение интервала QT (скорость 50 мм/с).

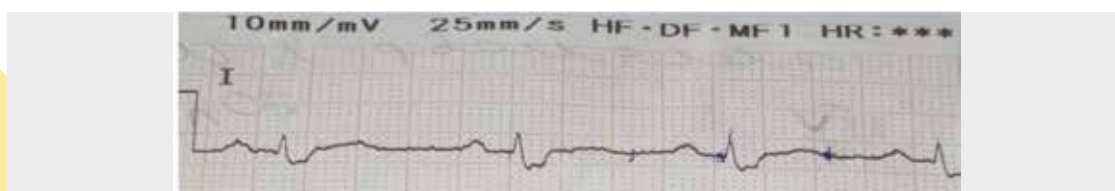


Рисунок 5. $QT_{кор.} = 0,42$ (скорость 25 мм/с).

Список литературы

1. Орлов В.Н. Руководство по электрокардиографии / В.Н. Орлов. М.: МИА, 2006. С. 13–81, 367–379. Orlov V.N. Rukovodstvo po elektrokardiografii / V.N. Orlov. M.: MIA, 2006. S. 13–81, 367–379.
2. Синдром удлиненного интервала QT / под ред. проф. М.А. Школьниковой. М.: Медпрактика, 2001. С. 9–40, 102, 128. Sindrom udlinennogo interval QT / pod red. prof. M.A. Shkol'nikovoi. M.: Medpraktika, 2001. S. 9–40, 102, 128.
3. Диагностика, стратификация риска внезапной смерти и лечение основных молекулярно-генетических вариантов синдрома удлиненного интервала QT // Кардиология. 2011. №5. Diagnostika, stratifikatsiya riska vnezapnoi smerti i lechenie osnovnykh molekulyarno-geneticheskikh variantov sindroma udlinennogo interval QT // Kardiologiya. 2011. №5.
4. Синдром удлиненного интервала QT как предиктор сложных нарушений сердечного ритма и внезапной смерти (лечебно-методическое пособие). М.: ИД Медпрактика М., 2005. 32 с. Sindrom udlinennogo intervala QT kak prediktor slozhnykh narushenii serdechnogo ritma i vnezapnoi smerti (lechebno-metodicheskoe posobie). M.: ID Medpraktika M, 2005. 32 s.

Впервые опубликовано в журнале «Вестник современной клинической медицины», Т. 5, вып. 3, 2012, стр. 50–56.

Профилактика сердечно-сосудистых заболеваний в практике семейного врача. Роль антитромбоцитарной терапии



Корж А.Н.

Харьковская медицинская академия последипломного образования,
кафедра общей практики – семейной медицины, г. Харьков

Успехи, достигнутые в лечении и профилактике сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) за последние десятилетия, обусловлены не только совершенствованием методов скрининга и диагностических тестов, улучшением методов лечения больных, но также и активной профилактикой заболеваний сердца и сосудов. В основе профилактики ССЗ лежит коррекция и мониторинг факторов риска (ФР) посредством немедикаментозных (антиатеросклеротическая диета, отказ от курения, повышение физической активности) и медикаментозных методов. Так как достичь снижения риска ССЗ только посредством изменения образа жизни не всегда просто, важное место в профилактике занимают медикаментозные препараты, реально воздействующие на риск развития кардиоваскулярной патологии и выживаемость пациентов [1, 2].

В настоящее время общепризнано, что в развитии и прогрессировании большинства ССЗ особое значение имеет тромбообразование, что обуславливает важную роль применения различных групп антитромботических препаратов. Назначение антиагрегантов пациентам высокого риска приводит к снижению частоты развития сосудистых событий приблизительно на одну четверть, нефатального инфаркта миокарда – на одну треть, нефатального инсульта – на одну четверть, сосудистой смерти – на одну шестую [3].

Применение антиагрегантной терапии при отсутствии противо-

показаний является обязательным звеном лечения пациентов с разными клиническими проявлениями атеротромбоза и прежде всего ишемической болезни сердца (ИБС), при атеросклеротическом стенозе коронарных артерий. Выделяют две группы антитромбоцитарных препаратов, применяемых в терапии ССЗ. Препараты первой группы, применение которых не рекомендуется для практической кардиологии вследствие отсутствия доказательной основы преимуществ перед ацетилсалициловой кислотой (АСК), неэффективности и потенциальной опасности, включают сульфинпиразон, дипиридамол,

простациклин, блокаторы синтеза тромбоспандина A_2 , антагонисты рецепторов тромбоспандина A_2 , ингибиторы IIa/IIb рецепторов тромбоцитов для приема внутрь.

Вторая группа составляет основу современной антитромбоцитарной терапии: непрямые антикоагулянты (варфарин), ингибиторы циклооксигеназы (АСК), блокаторы рецепторов аденозиндифосфата (АДФ) (клопидогрел, тиклопидин) и блокаторы рецепторов IIa/IIb для внутривенного применения (абсиксимаб, эптифибатид, тирофибан). Применение не прямых антикоагулянтов (варфарин, аценокумарол) оправдано у пациен-

тов высокого риска сосудистых осложнений (с перенесенным крупноочаговым инфарктом миокарда передней локализации, при наличии сердечной недостаточности, признаков внутрисердечного тромбоза, эпизодов тромбоэмболических осложнений в анамнезе, мерцательной аритмии, тромбоза глубоких вен голени), а также в других клинических ситуациях [4, 5].

Наиболее доступным и широко распространенным антитромботическим препаратом, использующимся с целью как вторичной, так и первичной профилактики ССЗ, является ацетилсалициловая кислота (АСК). Её клиническая эффективность и безопасность применения подтверждена результатами многочисленных контролируемых исследований и мета-анализов, что позволяет рассматривать АСК как основу профилактики и лечения атеротромбоза, так и как «золотой» стандарт для тестирования новых антиагрегантных препаратов [6, 7].

Впервые в чистом виде АСК была синтезирована немецким химиком-фармакологом Hofmann F. в 1897 году, но лишь в 1967 году установлено, что АСК в дозе 100 мг/сут. ингибирует агрегацию тромбоцитов. По современным представлениям, ацетилирование ЦОГ-1 вызывает блокирование доступа арахидоновой кислоты к активному центру этого фермента, что уменьшает образование тромбоксана A_2 , который является одним из основных индукторов агрегации и мощным вазоконстриктором, высвобождающимся из тромбоцитов при их активации. Блокада синтеза тромбоксана A_2 под действием АСК сохраняется на протяжении всего периода жизни тромбоцита (в течение 7–10 дней) [8].

В последние несколько лет активно обсуждаются другие

механизмы действия АСК, обнаруженные в экспериментальных и клинических исследованиях. Такие гемостатические эффекты АСК, как усиление фибринолиза и снижение свертывания крови не связаны с подавлением синтеза тромбоксана A_2 . АСК, подавляя образование тромбина, может ингибировать образование фибрина. Также АСК, блокируя путем ацетилирования остатки лизина в молекуле фибриногена, нарушает процесс превращения последнего в фибрин, что препятствует образованию тромба. При действии АСК нити фибрина утолщаются, а точнее «разрыхляются», что облегчает доступ к ним активаторов плазминогена, вызывающих их растворение.

Важной особенностью действия АСК является способность стабилизировать атероматозную бляшку. АСК подавляет как экспрессию генов, вовлеченных в активацию воспалительных процессов, так и активацию провоспалительных цитокинов (фактора некроза опухоли (NK-kB) и интерлейкина-1), а также нормализует уровень С-реактивного белка. Это имеет большое значение, так как воспалительные процессы повышают риск разрыва атеросклеротических бляшек и тромбообразования. Стабильность атеросклеротической бляшки может увеличиваться и вследствие антиоксидантного действия АСК, защищающего эндотелий сосудов от продуктов перекисного окисления [9, 10].

АСК и вторичная профилактика

Доказательная база применения АСК в настоящее время достаточно большая. Показана способность АСК снижать частоту инфаркта миокарда (ИМ) и/или смерти у больных стабильной стенокардией, нестабильной стенокардией, ИМ с подъемом и без подъема сег-

мента ST, после чрескожных коронарных вмешательств (ЧКВ) и аорто-коронарного шунтирования, у больных с цереброваскулярной патологией, а также у лиц с множественными ФР ССЗ.

Следует заметить, что клинические эффекты АСК в снижении риска основных сердечно-сосудистых осложнений (включая ИМ и инсульт) у мужчин и женщин во вторичной профилактике аналогичны в отличие от его применения в первичной профилактике.

АСК и первичная профилактика

После того, как была установлена положительная роль АСК во вторичной профилактике ССЗ, были предприняты усилия по изучению её эффективности в первичной профилактике.

АСК является единственным антитромботическим препаратом, который в настоящее время рекомендован для использования в целях первичной профилактики сердечно-сосудистых заболеваний. В настоящее время прием АСК рекомендован пациентам с риском развития коронарных событий выше 10% в течение 10 лет. Эффективной для первичной профилактики считается доза АСК 75–100 мг/сутки.

В конце 2009 года вышли обновленные рекомендации Американской комиссии по разработке превентивных мероприятий (U.S. Preventive Services Task Force, USPSTF), касающиеся вопросов назначения АСК в первичной профилактике [11].

Новые рекомендации USPSTF учитывают возраст и пол людей, принимающих АСК для профилактики. Так, мужчинам 45–79 лет рекомендуется принимать АСК только в том случае, если риск инфаркта миокарда у них перевешивает риск желудочно-кишечных кровотечений (ЖКК). Женщинам 55–79 лет АСК для профилакти-

ки ишемического инсульта показан, если риск инсульта у них выше риска ЖКК. Мужчины до 45 лет и женщины до 55 лет, у которых никогда не было ни инфаркта, ни инсульта, не должны принимать АСК. Показан ли профилактический прием АСК лицам от 80 лет и старше, на настоящий момент неясно.

В числе групп высокого риска по развитию сердечно-сосудистых катастроф ведущее место занимают больные с сахарным диабетом (СД). В последние годы было выявлено, что наличие СД приводит к особенностям формирования атеросклеротической бляшки (так называемой взрывной бляшки) и требует более жесткой первичной профилактики. Риск дестабилизации бляшки и тромбоза при СД практически в 2 раза выше.

Ещё совсем недавно считалось, что АСК в качестве средства первичной профилактики сердечно-сосудистых осложнений у больных сахарным диабетом показан подавляющему большинству (с учётом противопоказаний и индивидуальной непереносимости) пациентов старше 40 лет, а также, лицам с наличием других сердечно-сосудистых факторов риска (артериальная гипертензия, курение, дислипидемия, микроальбуминурия, автономная нейропатия, наличие сердечно-сосудистых заболеваний у ближайших кровных родственников) [12, 13].

В связи с этим Американской диабетической ассоциацией (American Diabetes Association), Американской сердечной ассоциацией (American Heart Association) и Американским колледжем кардиологов (American College of Cardiology) было разработано и в мае 2010 г. опубликовано новое научное положение и консенсус экспертов, более жёстко регламентирующие применение АСК у лиц с сахарным диабетом [14].

В настоящее время приём АСК в дозах 75–162 мг/сутки с целью первичной профилактики сердечно-сосудистых осложнений у больных сахарным диабетом показан только тем, у кого десятилетний риск развития таких осложнений превышает 10%: мужчинам старше 50 лет и женщинам старше 60 лет, имеющим не менее одного дополнительного сердечно-сосудистого фактора риска, при отсутствии повышенного риска кровотечений (наличие в анамнезе ЖКК либо язвенной болезни ЖКТ, либо сопутствующего приёма лекарств, повышающих риск кровотечений – нестероидных противовоспалительных препаратов, варфарина и т.д.) [3, 5].

У остальных пациентов более эффективными мероприятиями первичной профилактики сердечно-сосудистых осложнений являются соблюдение диеты, физические упражнения, контроль гликемии и артериального давления, а также применение статинов.

В любом случае вопрос о назначении антиагрегантной терапии с целью первичной профилактики должен решаться каждый раз индивидуально в зависимости от рассчитанного риска развития инфаркта миокарда и других осложнений сосудистого заболевания.

Рекомендации по применению АСК

АСК следует назначать один раз в день во всех клинических случаях, когда польза антитромбоцитарной профилактики перевешивает возможный риск, прежде всего риск желудочно-кишечных кровотечений.

Имеющиеся данные подтверждают профилактическую эффективность АСК в дозе 75–100 мг/сут. для длительной терапии у пациентов высокого риска. При неотложных клинических состояниях, таких как острый коронарный синдром

или острый ишемический инсульт, когда необходимо быстрое и полное подавление функции тромбоцитов, показано использование нагрузочной дозы АСК в диапазоне 160–325 мг с последующим переходом на поддерживающую дозу 75–100 мг/сутки. При применении таблеток, покрытых кишечнорастворимой оболочкой, их следует разжевывать.

Основная дискуссия по использованию АСК в клинической практике базируется на балансе пользы и риска. В большей степени это касается первичной профилактики, поскольку во вторичной профилактике достигнут консенсус о целесообразности назначения АСК всем пациентам (при отсутствии противопоказаний) и имеется только некоторое варьирование дозы АСК в рекомендуемых границах. Экспертами обозначены следующие согласованные позиции:

- польза от приема АСК превышает риск кровотечений у больных с разными формами ИБС и у пациентов, отнесенных к высокой группе риска;
- риск кровотечений может превышать пользу АСК у лиц с низким риском;
- при длительном лечении эффективная доза АСК в среднем 75–100 мг/сут. (в разных рекомендациях она варьирует в пределах от 75 до 162 мг) является подходящей для получения максимального эффекта и минимизации ее токсичности;
- прием антиагрегантов как для вторичной, так и первичной профилактики возможен только после достижения целевых уровней артериального давления (с целевым уровнем артериального давления <140/90 мм рт.ст. у всех больных артериальной гипертензией и ниже

130/80 мм рт.ст. у лиц с сахарным диабетом).

Артериальная гипертензия иногда рассматривается как противопоказание к приему АСК, так как считается, что в этом случае её назначение связано с повышенным риском церебральных кровотечений. Но, как показали результаты исследований по первичной и вторичной профилактике ССЗ, применение АСК в условиях подобранной гипотензивной терапии приводит к снижению риска развития сосудистых событий и инфаркта миокарда без повышения риска геморрагического инсульта.

Предположение о негативном взаимодействии ИАПФ и АСК основывалось на теоретической возможности разнонаправленного влияния данных препаратов на синтез простагландинов. Кроме того, учитывались данные о том, что нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП) вызывают при длительном приеме дестабилизацию цифр артериального давления, декомпенсацию сердечной недостаточности и ухудшение функции почек. Предполагалось, что и АСК, которая относится к этой группе препаратов, также обладает способностью нивелировать гемодинамические, диуретические и прочие положительные эффекты как ИАПФ, так и других сердечно-сосудистых препаратов. Следует отметить, что низкие дозы АСК, применяемые в повседневной кардиоло-

гической практике, существенно не влияют на синтез простагландинов и, как показали данные клинических исследований, не оказывают негативного воздействия на уровень артериального давления, функцию почек, течение и прогноз сердечной недостаточности и других сердечно-сосудистых заболеваний. И АСК и ИАПФ существенно снижают частоту развития сосудистых осложнений, и в настоящее время нет оснований, при отсутствии явных противопоказаний, не рекомендовать их совместный прием всем больным высокого риска [15].

В настоящее время необходимость назначения АСК определяется, прежде всего, клиническими показаниями. АСК в терапевтических дозах не может оказать влияние на результаты протромбинового теста. Ни один из известных тестов по изучению функции тромбоцитов не рекомендован Европейским обществом кардиологов для оценки эффекта АСК у конкретного больного.

Сочетание АСК с непрямыми антикоагулянтами иногда представляется оправданным у больных ИБС. Это касается пациентов высокого риска сосудистых осложнений, когда, например, имеются признаки внутрисердечного тромбоза, эпизоды тромбоэмболических осложнений в анамнезе, мерцательная аритмия, тромбоз глубоких вен голени и в ряде

других ситуаций, когда можно предполагать, что назначение только одного АСК как средства вторичной профилактики будет недостаточно. Следует, однако, помнить, что риск геморрагических осложнений при такой комбинации выше, чем при монотерапии АСК. Кроме того, при комбинации варфарина с АСК, следует помнить о тщательном лабораторном контроле значений МНО. Доза АСК при этом может быть уменьшена до 75 мг/сутки.

АСК и вопросы безопасности

Несмотря на антитромботическое действие, АСК редко приводит к развитию генерализованных кровотечений, за исключением пациентов с нарушениями в системе гемостаза. Наиболее частое побочное действие при длительном приеме АСК – гастротоксичность в виде различных жалоб (изжога, тошнота, рвота, боли в эпигастрии и т.д.). Эти жалобы могут появляться у 25% больных и в 5–10% случаев стать причиной отмены препарата [16]. Более опасным осложнением при приеме АСК является ЖКК, при приеме низких доз – это 2–3% [17].

При назначении АСК необходимо учитывать абсолютный риск развития кровотечений у каждого конкретного пациента. У лиц с очень низким риском развития тромботической окклюзии (менее 1% в год) неболь-

Таблица 1. Переносимость препарата ГОДАСАЛ: со слов докторов и пациентов [21]

Оценка	Мнение лечащего врача (n, %)	Мнение пациента (n, %)
Отлично	730 (64,3)	693 (61,1)
Хорошо	390 (34,3)	419 (36,9)
Средне	10 (0,9)	13 (1,1)
Плохо	3 (0,3)	4 (0,4)
Нет данных	2 (0,2)	6 (0,5)
Всего	1135 (100,0)	1135 (100,0)

Таблица 2. Соотношение наличия ЖКТ-симптомов (%) во время лечения препаратом АСК и препаратом ГОДАСАЛ (n=470) [21]

Симптом	Всегда (n, %)		Иногда (n, %)		Редко (n, %)		Никогда (n, %)		Нет данных (n, %)	
	АСК	ГОДАСАЛ	АСК	ГОДАСАЛ	АСК	ГОДАСАЛ	АСК	ГОДАСАЛ	АСК	ГОДАСАЛ
Ощущение полного желудка	10,6	0,8	38,1	9,6	22,6	43,2	25,9	44,9	2,8	1,5
Изжога	8,9	0,2	47,0	7,6	21,5	36,2	20,9	55,1	1,7	0,9
Отрыжка	8,1	0,9	33,8	4,9	28,7	36,2	25,8	37,2	3,6	0,9
Жжение в верхней части живота	7,9	0,4	30,6	3,4	22,6	20,2	36,6	74,7	2,3	1,3
Боль в желудке	7,0	0,2	34,5	3,6	25,3	24,2	31,7	71,1	1,5	0,9
Среднее (все 5 симптомов)	8,5	0,5	36,8	5,8	24,1	32,0	28,2	60,6	–	–

шая величина абсолютной пользы от применения АСК может быть сведена к нулю из-за повышенного риска геморрагических осложнений. И, наоборот, при высоком риске тромботических осложнений назначение АСК существенно улучшает течение заболевания, т.е. выгоды от лечения препаратом значительно превышают угрозу развития кровотечения [18].

К факторам риска развития гастропатии относят язвенную болезнь желудка и 12-перстной кишки в анамнезе, возраст старше 60 лет, прием других препаратов (глюкокортикоидов, антикоагулянтов, НПВП). Так, у лиц с язвенной болезнью, получающих АСК, частота развития серьезных ЖКК выше в 3 раза. Использование НВПС в комбинации с АСК увеличивает вероятность появления ЖКК приблизительно в 4 раза по сравнению с монотерапией АСК.

В настоящее время разработано несколько подходов, позволяющих снижать риск развития гастропатии вследствие приема (НПВП): использование минимально эффективной дозы, выявление факторов риска гастропатии, назначение ингибиторов

протоновой помпы и особых лекарственных форм [19]. По данным исследований одновременный прием 150 мг ранитидина 2 раза в день значительно повышает переносимость АСК, а буферная емкость 300 мг Mg-Al-гидроксида является недостаточной для предотвращения негативного воздействия 325 мг АСК в день на слизистую оболочку [22].

Все вышеперечисленное ставит задачи создания и внедрения в клиническую практику новых форм лекарственных препаратов, способных защитить ЖКТ от повреждающего воздействия АСК, которые могли бы длительно приниматься и не вызывали субъективных и объективных жалоб со стороны пациентов и врачей. С целью предупреждения тяжёлых осложнений АСК разработанная особая форма АСК в виде таблетки с добавлением аминокислоты глицина (Gly) для улучшения растворимости АСК [20], а также для того, чтобы лекарство можно было принимать, не запивая водой – препарат ГОДАСАЛ («PRO.MED.CS Praha a.s.», Чехия). Биологическая усвояемость ГОДАСАЛА сравнима с усвояемостью обычных таблеток АСК,

которые надлежит глотать и запивать водой, в то время как ГОДАСАЛ можно рассасывать и глотать без воды. В ходе нескольких сравнительных исследований, у добровольцев и пациентов наблюдалась лучшая желудочно-кишечная переносимость при принятии препарата ГОДАСАЛ, при сравнении с переносимостью обычных таблеток АСК в силу улучшенной растворимости препарата, а также pH-буферных свойств глицина (Gly). Это устраняет местный повреждающий эффект АСК на слизистую оболочку желудка и улучшает переносимость лечения больными. Результаты длительного, неинвазивного исследования на 1135 пациентах, получавших препарат АСК+глицин, подтвердили явно улучшившуюся переносимость со стороны ЖКТ по сравнению с обычной терапией препаратом АСК без глицина. При добавлении глицина число жалоб на симптомы ЖКТ значительно уменьшилось, а процент пациентов вообще без жалоб возрос более чем в 2 раза – с 28,2% до 60,6% [21].

Действительно, в повседневной клинической практике нередкой причиной прекращения приема

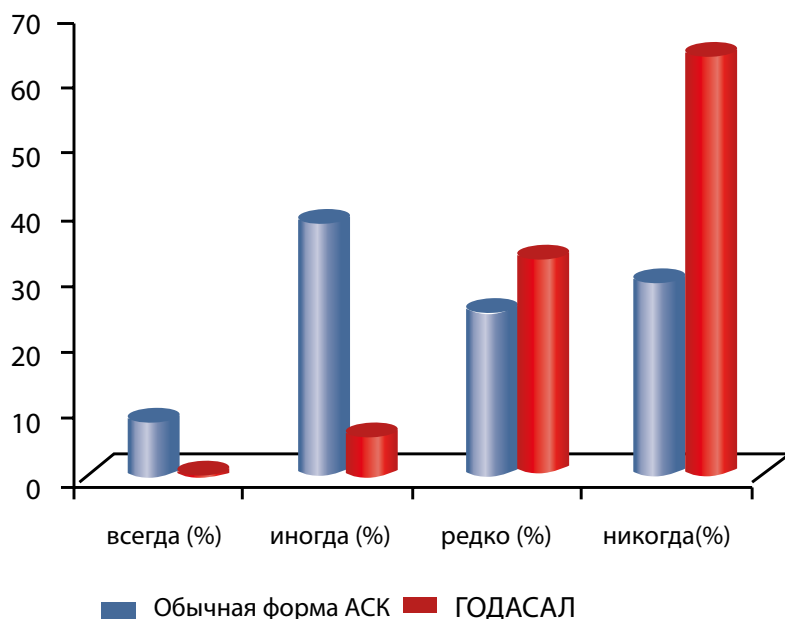


Рисунок. Соотношение наличия ЖКТ-симптомов (%) во время лечения (АСК и ГОДАСАЛ)

АСК большинством больных является боязнь развития побочных действий. В связи с этим улучшение переносимости препарата, безусловно, играет ключевую роль [21, 22]. Следует также знать, что прекращение приема антитромбоцитарных препаратов, в частности АСК, у пациентов высокого риска приводит к увеличению числа сосудистых осложнений. Показано, что у лиц, перенесших инсульт и прекративших профилактический прием АСК, риск повторного инсульта в течение месяца повышался в три раза. Подобные сообщения, к сожалению, не единичны. Развитие сосудистых осложнений наступает в среднем через 10 дней после прекращения приема АСК, что совпадает с продолжительностью его действия и, возможно, ведущую роль при этом играет резкое восстановление активности тромбоцитов.

Проблема резистентности

В последнее время все более широко обсуждается проблема резистентности терапии к АСК – неспособность АСК у ряда пациентов в должной мере подавлять агрегационную функцию тром-

боцитов и снижать синтез тромбосана A_2 . Частота развития этого состояния варьирует от 10 до 45%. Такие колебания распространенности феномена в определенной степени противоречат фиксируемым положительным результатам действия АСК и сильно зависят от используемых методов диагностики резистентности. Показано, что одна из частых её причин – это низкая комплаентность приема АСК.

Заключение

Таким образом, при правильном применении (в рекомендуемых дозах) с использованием наиболее безопасных форм, например, таблетки АСК с добавлением глицина – ГОДАСАЛ, является эффективным и хорошо переносимым средством профилактики ССЗ.

Накапливается все больше данных о целесообразности применения ГОДАСАЛА не только во вторичной, но и в первичной профилактике, т.е. у лиц, с повышенным риском развития сердечно-сосудистых осложнений. В тяжелых случаях, когда требуется применение других антиагрегантов, ГОДАСАЛ остается основой современной профилактической

антитромбоцитарной терапии и в большинстве рекомендаций его использование является золотым стандартом профилактики ССЗ. При этом прием препарата должен осуществляться пациентом пожизненно.

Важной задачей сегодня является более широкое назначение ГОДАСАЛА пациентам, которым он абсолютно показан – с ССЗ и высокого риска, поскольку именно эти пациенты часто не получают АСК, что во многом связано с недопониманием, как врачами, так и больными целесообразности его применения. У части пациентов, прежде всего высокого риска, назначаемые дозы не всегда адекватны (как правило, ниже рекомендуемых для конкретных категорий пациентов). Нередко АСК заменяется другим препаратом, что вряд ли может привести к какому-либо улучшению состояния пациента и увеличению эффективности профилактики.

С целью повышения приверженности врачей и больных клиническим рекомендациям целесообразно повысить уровень информированности врачей, а обучение пациентов сделать врачебной прерогативой. Важное значение будет иметь увеличение числа пациентов с атеротромбозом, получающих с профилактической целью современные антитромбоцитарные препараты, что позволит улучшить прогноз при данной патологии, так как широкое применение ГОДАСАЛА всеми нуждающимися согласно принципам доказательной медицины может значительно улучшить показатели сердечно-сосудистой смертности.

В Казахстане зарегистрирован и применяется препарат ГОДАСАЛ, содержащий ацетилсалициловую кислоту 100 мг + глицин 50 мг («PRO.MED. CS Praha a.s.» Чехия).

Список литературы находится в редакции

Патогенетическое лечение ИБС – смена взглядов



Альмухамбетова Р.К., Жангелова Ш.Б.

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

К настоящему времени накоплено достаточно много данных, которые позволяют предположить, что не только воздействие на состояние атеросклеротической бляшки с помощью антиагрегантов, статинов и ингибиторов АПФ приводит к улучшению прогноза больных со стабильным течением ИБС, но и влияние на ишемию миокарда также является эффективным подходом к снижению риска развития неблагоприятных исходов.

Выполнение реваскуляризации миокарда не становится автоматически гарантией полного устранения стенокардии. Возобновление стенокардии после первоначально успешной реваскуляризации миокарда отмечается не так редко, что может увеличивать смертность и частоту развития осложнений у таких больных. Соответственно, роль противоишемической терапии в лечении больных ИБС с помощью триметазидина, может иметь большее значение для улучшения прогноза, чем считалось ранее. [1].

Единственным антиангинальным препаратом, реально улучшающим состояние клеточного гомеостаза и увеличивающим выработку АТФ (на 33%) в условиях хронической ишемии, является ингибитор 3-кетацил КоА-тиолазы (3-КАТ) триметазидин (Предуктал MR, Les Laboratoires Servier, Франция). Механизм действия Предуктала MR основан на ингибировании окисления жирных кислот (ЖК) при повышении интенсивности более результативного для жизни клетки энергообеспечения – окисления глюкозы [2]. Предуктал MR остается единственным зарегистрированным в Европе антиангинальным препаратом с метаболическим механизмом действия, результаты клинических исследований которого позволили экспертам Европейского общества кардиологов и Российского общества кардиологов официально рекомендовать его в качестве препарата второй линии для лечения пациентов со сте-

нокардией при ИБС и при сердечной недостаточности [3, 4].

Назначение Предуктала MR показало, что он обладает выраженным антиишемическим и антиангинальным действием у широкого круга пациентов с ИБС на всем протяжении кардиоваскулярного континуума: молодых и пожилых, с болевой и безболевой ишемией миокарда, у лиц с сахарным диабетом, ишемической дилатационной кардиомиопатией [2].

Целью нашего исследования явилось изучение антиишемической эффективности и безопасности триметазидина (Предуктала MR) у больных ИБС.

Материал и методы

Под нашим наблюдением и лечением находились 46 больных ИБС, из них 17 женщин и 29 мужчин, поступивших в экстренном порядке с острым коронарным синдромом в ГКЦ за 2013 год в возрасте от 47 до 73 лет (средний возраст – $62,5 \pm 1,4$), которые получали помимо стандартной терапии, включавшей: статины, антиагреганты, антикоагулянты, бета-адреноблокаторы и короткодействующие нитраты, Предуктал MR по 0,35 мг 2 раза в сутки. Контрольной группой были 40 больных ИБС, получавших только стандартную терапию. Всем пациентам проводились ЭКГ, ЭхоКГ, рентгенография органов грудной клетки, коронароангиография, общеклинические и биохимические исследования: липидный спектр,

уровень глюкозы, кардиомаркеры (тропонин, миоглобин, BNP). Оценку клинической эффективности определяли по изменению количества ангинозных приступов и потребности в нитроглицерине за неделю, при проведении суточного мониторинга ЭКГ учитывали количество эпизодов ишемии (болевых и безболевых), выраженности депрессии ST, тест с 6-минутной ходьбой и продолжительность переносимости нагрузки до развития приступа стенокардии. Результаты российского исследования ЭТАЛОН наглядно показали, что оригинальный триметазидин в форме Предуктала MR эффективнее генериков в три раза.

Результаты и обсуждение

Предуктал MR – препарат, обладающий антиишемическими свойствами за счет влияния на метаболизм миокарда и вследствие этого уменьшающий частоту болевых приступов. Он обладает достаточно серьезной доказательной базой и согласно рекомендациям Европейского общества кардиологов от 2013 года, отнесен по классу доказательности IIA, уровень В. Применение Предуктала MR в отличие от большинства стандартных противоишемических препаратов, которые позволяют восстановить баланс между потребностью миокарда в кислороде и его доставкой за счет влияния на гемодинамику, улучшает переносимость ишемии миокарда за счет другого механизма – подавления

метаболизма жирных кислот и стимуляции метаболизма глюкозы, он также подавляет агрегацию тромбоцитов, улучшая реологические свойства крови. Предуктал MR ингибирует движение нейтрофилов к очагу воспаления в зоне некроза кардиомиоцитов, предупреждая образование чрезмерного количества радикалов кислорода, способных увеличивать зону поражения за счет индукции апоптоза и/или некроза кардиомиоцитов.

Все наши больные поступали с жалобами на боли в области сердца, за грудиной. На ЭКГ у всех больных были признаки ишемии, рубцовые изменения были выявлены у 34 больных, чрескожнокоронарное вмешательство со стентированием (ЧКВ) и аортокоронарное шунтирование (АКШ) в анамнезе были проведены у 22 (47,8%), признаки ХСН наблюдались – у 39 (ФК II – 26; ФК III – 13), сахарный диабет у 22 больных (47,8%) в основной группе; в контрольной группе – постинфарктный кардиосклероз у 32, ЧКВ и АКШ – у 17 (42,5%), ХСН – у 25 (ФК II ст – 16, ФК III – 9), сахарный диабет у 17 больных (42,5%).

В процессе курсовой терапии Предукталом MR (12 недель) достоверно снизились число приступов стенокардии ($2,4 \pm 0,6$ против исходного $6,7 \pm 0,5$; $P < 0,05$) и потребность в нитроглицерине в неделю ($2,6 \pm 0,8$ при исходном $7,2 \pm 0,9$; $P < 0,05$). В контрольной группе среднее число приступов стенокардии также снизилось (до $4,4 \pm 0,5$ против исходного $6,5 \pm 0,6$); потребность в нитроглицерине уменьшилась (до $5,1 \pm 0,7$ против исходного $7,2 \pm 0,6$), но разница была незначительна ($P > 0,05$). В связи с тем, что стенокардия напряжения может быть спровоцирована физической нагрузкой, мы оценивали время до возникновения болевого приступа или ишемических изменений на ЭКГ при физической нагрузке. В группе с Предукталом MR отмечалось статистически значимое увеличение продолжительности переносимости нагрузки: $604,5 \pm 24,3$ сек. при исходном $495,5 \pm 21,3$; тогда как в контрольной группе разница была незначительна: $599,2 \pm 27,6$ сек. против исходного $568,5 \pm 22,4$. Полученные нами результаты согласуются с литературными данными. Так по результатам исследования TRIMPOLII, сочетанное применение метопролола и триметазида по сравнению с изолированным

приемом метопролола приводило к статистически значимому улучшению результатов нагрузочной пробы и уменьшению клинических проявлений стенокардии. Оценивали также толерантность к физической нагрузке: она повысилась в обеих группах, но в группе, получающих Предуктал MR, разница оказалась достоверно выше на 48,6% по сравнению с контрольной группой.

При оценке сократительной функции миокарда: фракция выброса левого желудочка в группе больных, получающих Предуктал MR, была в среднем выше на 21% по сравнению с контрольной группой.

Безусловно, привлекают к себе внимания пациенты с признаками ишемии после реваскуляризации. В наших группах (основной и контрольной) определенный процент составляли пациенты после ЧКВ и АКШ (47,8% и 42,5%). Сравнительный анализ клинической эффективности Предуктала MR выявил его положительное влияние на частоту, выраженность ишемии, что также подтверждается с данными литературы. Отмечается эффективность добавления Предуктала MR по сравнению с плацебо к терапии метопрололом у больных, ранее перенесших реваскуляризацию миокарда, после которой сохранялись приступы стенокардии. Также было установлено, что прием Предуктала MR перед выполнением ЧКВ приводит к статистически значимому снижению частоты и выраженности повреждения миокарда, связанного с вмешательством.

Предуктал MR – форма с модифицированным высвобождением действующего вещества, биодоступность которой позволяет сохранять высокую минимальную концентрацию препарата в крови и ее менее выраженные колебания при использовании 2 раза в сутки, что позволяет повысить степень соблюдения режима предписанной терапии. Терапевтический уровень препарата в крови поддерживается в течение более длительного периода

времени (11 ч.), чем при использовании препарата с обычным высвобождением (4 ч.).

Общеизвестно, что неправильное применение нитратов пролонгированного действия приводит к развитию толерантности и снижению их эффективности, в связи с чем рекомендуется прерывистый (8-12 ч.) прием. Такой проблемы не существует у Предуктала MR, даже при длительном применении (8-24 мес.) не развивается толерантность к препарату, более того, его эффективность нарастает по мере продолжения лечения. Препарат выводится преимущественно с мочой. Не требуется снижение дозы у больных пожилого возраста или при наличии почечной недостаточности. Предуктал MR не влияет на показатели артериального давления, что позволяет использовать его у больных с нормальным и низким АД, или как дополнение к антиангинальным препаратам гемодинамического ряда. Противопоказаний к применению препарата, кроме беременности, кормления грудью и аллергических реакций нет. Учитывая отсутствие сообщений о неблагоприятном взаимодействии с другими лекарственными средствами, его можно применять у больных, которые уже получают различные препараты для лечения ССЗ, включая стандартные противоишемические средства.

Таким образом, выраженность антиангинального и антиишемического эффекта Предуктала MR не уступает бета-блокаторам, нитратам, антагонистам кальция и даже превосходит некоторые из них в эффективности. Кроме того, Предуктал MR при длительном лечении позволяет не только снизить частоту ангинозных приступов, количество потребляемого нитроглицерина, улучшить толерантность к физической нагрузке, но и эффективен у больных сахарным диабетом, а также у больных после реваскуляризации, также позволяет улучшить сократительную способность миокарда.

Список литературы

1. Barnes E. [et al.] // J. Amer. Coll. Cardiol. – 2002. – Vol.39. – P.420–427.
2. Саливончик Д.П. Преимущества Предуктала MR в лечении пациентов с ИБС: современные реалии // Журнал «Медицинские новости», №6, 2012. – С. 39–65.
3. Fox K. [et al.] // Eur. Heart J. – 2006. – Vol.27. – P.1341–1381.
4. Рекомендации Европейского общества кардиологов (ЕОК) по диагностике и лечению острой и хронической сердечной недостаточности, 2012 // Российский кардиологический журнал 2012; 4 (102), приложение 3.

НАУЧНО-ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКИЙ ИНСТИТУТ КАРДИОЛОГИИ И ВНУТРЕННИХ БОЛЕЗНЕЙ РЕСПУБЛИКА КАЗАХСТАН, Г. АЛМАТЫ



Уважаемые коллеги и друзья!

Научно-исследовательский институт кардиологии и внутренних болезней является ведущим лечебным учреждением Республики Казахстан, где ежегодно оказывается помощь пациентам с наиболее сложными кардиологическими, эндокринологическими, ревматологическими, аллергическими, гастроэнтерологическими заболеваниями со всех регионов Республики Казахстан.

Институт располагает инновационными лечебно-диагностическими технологиями и оказывает широкий спектр медицинских услуг, соответствующих международным стандартам.

Клиническая база института отвечает всем современным требованиям лечебного, диагностического, стационарно-поликлинического, профилактического предприятия.

В нашем коллективе работают специалисты самого высокого класса, способные стать надежными союзниками в сохранении здоровья населения Республики Казахстан!

В структуре НИИ функционируют:

- консультативно-диагностическое отделение с приемным покоем;
- отделение реанимации и интенсивной терапии;
- отделение эндоваскулярной хирургии;
- отделение аритмологии и интервенционной кардиологии;
- отделение кардиологии;
- терапевтическое отделение с терапевтическими, эндокринологическими, гастроэнтерологическими, аллергологическими и ревматологическими койками;
- дневной стационар;
- хозрасчетный стационар;
- отделение функциональной, ультразвуко-

вой и эндоскопической диагностики;

- клиничко-диагностическая лаборатория;
- отделение лучевой диагностики;
- физиотерапевтическое отделение.

В клинике применяются современные новые технологии для диагностики и лечения больных кардиологического и терапевтического профилей:

- диагностическая коронарография;
- вентрикулография;
- баллонная ангиопластика со стентированием коронарных артерий;
- имплантация электрокардиостимуляторов (одно-, двух-, трехкамерные, кардиовертер-дефибрилляторы, кардиовертер-дефибриллятор с сердечной ресинхронизирующей терапией);
- хирургические методы лечения нарушений проводящей системы сердца путем радиочастотной абляции;
- катетерная симпатическая денервация почечных артерий у больных с рефрактерной артериальной гипертензией;
- лигирование и склерозирование варикозно-расширенных вен пищевода при циррозах печени;
- радионуклидная диагностика;
- компьютерная томография с контрастированием сосудов;
- пункционная биопсия печени и почек;
- УЗИ-диагностика внутренних органов и магистральных сосудов;
- фиброгастроудоденоскопия;
- колоноскопия;
- ПЦР-диагностика;
- современные биохимические, иммунологические, иммуногистохимические и морфологические методы исследования.

Республика Казахстан
050000 г. Алматы ул. Айтеке-би, 120
Телефоны приемных отделений:
+7 (727) 279-76-64 – бюджетное
+7 (727) 233-00-91 – платное
+7 (727) 272-72-35 – заведующий

Телефоны поликлиники (КДЦ):
+7 (727) 233-00-61 – регистратура
+7 (727) 233-00-83
+7 (727) 233-00-30 – заведующая
Телефоны менеджера:
+7 707 216 17 99; +7 (727) 233-00-30

Дефицит магния и сердечно-сосудистые заболевания: время действовать



Трисветова Е.Л.

Белорусский государственный медицинский университет, г. Минск

Ухудшение течения сердечно-сосудистых заболеваний нередко обусловлено дефицитом магния в организме человека. Магний относится к необходимым жизненно важным макроэлементам, обеспечивающим многие физиологические и патологические реакции, участвует в пластическом, энергетическом, электролитном обмене. Коррекцию дефицита магния проводят магниесодержащими препаратами, например, оротатом магния, обладающим плейотропными эффектами за счет самостоятельного метаболического действия оротовой кислоты.

Для нормальной жизнедеятельности организма человека необходимы минеральные вещества, поскольку они участвуют во многих физиологических процессах и поддерживают постоянство внутренней среды организма. Минеральные вещества не синтезируются в организме, а в виде химических элементов поступают с продуктами питания. Физиологические (беременность, лактация, период роста, значительные физические нагрузки) и патологические (условия жизни, географический регион с недостатком минералов в воде и почве, пищевые привычки, болезни) состояния вызывают дефицит химических элементов в организме человека.

Нарушение баланса химических элементов приводит к появлению патологических симптомов, нередко маскирующихся под известные болезни и/или усугубляющих их те-

чение. Изучение патогенеза и факторов риска развития сердечно-сосудистых заболеваний, являющихся основной причиной смертности во многих странах мира, показало важную роль в механизмах развития патологических проявлений недостатка макроэлемента магния.

Эпидемиологические исследования свидетельствуют о распространенности гипомagneмии: в России у 47,8% пациентов, обратившихся в лечебные учреждения [1], в Польше – у 46% населения [2]. В США, распространенность недостаточного потребления магния у взрослых составляет 64% среди мужчин и 67% среди женщин, а среди лиц в возрасте более 71 года этот показатель возрастает до 81% и 82% у мужчин и женщин, соответственно [3]. По мнению Шилова А.М. и соавт., в России дефицит магния определяют в 90% случаев у больных с

острым коронарным синдромом, в 70% – у пациентов блока интенсивной терапии, в 63% – у лиц с избыточной массой тела и ожирением ($ИМТ > 25 \text{ кг/м}^2$) и в 40% – среди госпитализированных пациентов [4].

Дефицит магния наблюдают при артериальной гипертензии (АГ), ишемической болезни сердца (ИБС), сахарном диабете, инсульте, дислипидемии, сердечной недостаточности.

Существующие термины «гипомagneмия», т.е. снижение концентрации сывороточного магния и «дефицит магния», при котором снижается уровень внутриклеточного магния, отражают разные патологические процессы. В клинической практике, как правило, определяют содержание сывороточного магния, но этот показатель меняется редко и не отражает тканевого дефицита. Тканевой дефицит магния

(наибольшая концентрация иона в тканях с интенсивным обменом – миокард, нервная ткань) является более важным признаком нарушения метаболизма и часто проявляется патологическими симптомами. Вместе с тем снижение сывороточного магния ниже 0,7–0,8 ммоль/л, как правило, сопутствует тканевому дефициту элемента, и в этом случае следует прибегнуть к лечебным мероприятиям по восполнению недостатка магния. В других случаях при трудности определения внутриклеточного магния ориентируются на основное заболевание, дефицит магния при котором подтвержден результатами клинических и экспериментальных исследований.

Артериальная гипертензия

Низкий уровень магния в организме человека обратно пропорционален уровню артериального давления (АД) [5]. В популяциях людей, проживающих в географических регионах с низким содержанием ионов магния в питьевой воде и почве (Беларусь, Германия, Прикарпатье, Япония, Багамские острова и др.) чаще, чем в других частях земного шара регистрируют заболевания, в развитии которых участвуют электролитные нарушения [6, 7]. В Японии в связи с потреблением населением страны питьевой воды с низким содержанием магния АД регистрируют в три раза чаще, чем в других странах и отмечают высокую летальность от сердечно-сосудистых заболеваний [8].

Магний участвует в активации Na-K-АТФ насоса и регулирует поступление кальция в клетку. Дефицит магния может приводить к снижению внутриклеточной концентрации натрия и кальция, повышению сосудистого тонуса и вазоспазму. Неблагоприятные эффекты дефицита магния при АД обусловлены повышением активности ренин-ангиотензин-альдостероновой системы, повышением системного и легочного сосудистого сопротивления, чувствительности к эндогенным вазоконстрикторам (серотонин, норадреналин, ангиотензин, ацетилхолин), что сопровождается

повышением АД и снижением сердечного индекса. При восполнении дефицита иона повышение концентрации магния в тканях приводит к снижению тонуса артериол и давления в артериях, а также усилению эффектов эндогенных (аденозин, калий и др.) и экзогенных (изопроterenол, нитропруссид натрия) вазодилатирующих веществ.

В мета-анализе 22 клинических исследований с продолжительностью наблюдения 3–24 нед. (n=1173) выявлено влияние препаратов магния в различных дозах (120–973 мг, средняя доза 410 мг) на АД. Показано снижение систолического АД на 3–4 мм, диастолического – на 2–3 мм рт.ст. при потреблении более 370 мг магния в/д. Таким образом, применение препаратов магния вызывает клинически значимое снижение систолического и диастолического АД [9].

Ишемическая болезнь сердца

Особенности дефицита магния изучены при разных клинических формах ИБС.

Стабильная стенокардия

При стабильной стенокардии у 37,5% исследованных пациентов (регион Предуралья, Российская Федерация) диагностирован дефицит магния [10]. Автор отметил, что степень дефицита магния коррелировала с длительностью заболевания, перенесенным инфарктом миокарда (в анамнезе), глубиной ишемии миокарда по результатам теста с физической нагрузкой, нарушением эндотелий-зависимой функции эндотелия, диастолической дисфункцией миокарда левого желудочка. Терапия магнийсодержащими препаратами, в том числе оротатом магния, в сочетании с традиционным лечением в течение 12 нед. способствовала улучшению функции миокарда, уменьшению приступов стенокардии и повышению толерантности к физической нагрузке, улучшению вазодилатирующей функции эндотелия и снижению электрической нестабильности миокарда [10].

В исследовании Pokan R. и соавт.

показано повышение фракции выброса левого желудочка, повышение толерантности к физической нагрузке, снижение частоты сердечных сокращений и снижение потребности миокарда в кислороде, улучшение функции эндотелия у пациентов с ИБС под влиянием пероральных препаратов магния [11]. В это рандомизированное проспективное двойное слепое исследование включили пациентов с ИБС старше 40 лет, имевших в анамнезе инфаркт миокарда, коронарное шунтирование или ангиопластику, коронарную ангиографию. В течение 6 мес. пациенты получали препарат с 365 мг магния 2 р./д. (n=28) или плацебо (n=25). Наряду с традиционными методами исследования оценивали концентрацию внутриклеточного магния (методом рентгеновского дисперсионного микроанализа подъязычных эпителиальных клеток). Исходные эхокардиографические показатели не различались в группах исследованных. Через 6 мес. у пациентов, получавших магний, наблюдали уменьшение диастолической и систолической дисфункции левого желудочка, увеличение фракции выброса, подобные изменения не выявили в группе плацебо. У большинства пациентов уровень внутриклеточного магния при исходном определении был ниже нормальных значений, после шестимесячного лечения препаратами магния внутриклеточная концентрация иона значительно повысилась.

Функция эндотелия

Shechter M. и соавт. показали, что применение препаратов магния позволяет улучшить функцию эндотелия плечевой артерии. Внеклеточный кальций регулирует тонус гладкомышечных клеток сосудов эндотелием. Повышение концентрации внеклеточного кальция инициирует выработку оксида азота в ответ на действие большого количества эндотелий-зависимых вазодилататоров. В рандомизированном двойном слепом исследовании была изучена эндотелий-зависимая дилатация плечевой артерии на фоне приема препарата магния

и без применения магния в группе контроля. Исследователи показали, что через 6 мес. приема препаратов магния показатель увеличился на $15,5 \pm 12,0\%$ ($p < 0,01$), в то же время у лиц группы контроля прирост составил $4,4 \pm 2,5\%$ в сравнении с исходным уровнем. Между степенью эндотелий-зависимой вазодилатации и концентрацией внутриклеточного магния продемонстрирована линейная корреляция [12].

Внезапная сердечная смерть

Внезапная сердечная смерть встречается в 0,5% случаев всех смертей при ИБС [13]. У большинства пациентов не диагностируют высокий риск внезапной сердечной смерти, более того, у 55% мужчин и 68% женщин отсутствует клиническая манифестация заболевания сердца [14, 15]. Одним из факторов высокого риска внезапной сердечной смерти является дефицит магния.

В клиническом рандомизированном исследовании NHS (Nurses' Health Study) участвовали 121 700 женщин (медицинские сестры) в возрасте 35–55 лет [16]. Проанализирована подробная информация о жизни, пищевых привычках, истории болезни и вновь выявленных заболеваниях. Наблюдение продолжалось с 1986 по 2002 г. с повторяющимися исследованиями через каждые четыре года. С 1989 по 1990 г. дополнительно к основным участникам были получены образцы крови у 32 826 мужчин – контрольная группа.

За время наблюдения (14 лет) произошло 394 случая смерти от ишемической болезни сердца. У всех участников исследования рассчитали совокупную концентрацию потребления магния, поступающего в организм с пищевыми продуктами, а также плазменного магния, и сопоставили результаты с риском внезапной сердечной смерти. С поправками на возраст пациентов, применение лекарственных средств, возникших заболеваний выявили обратно пропорциональную зависимость между диетическим и плазменным магнием и относительным риском внезапной сердечной смер-

ти, фатальной ишемической болезнью сердца [16].

Подобные данные получены в многоцентровом клиническом проспективном исследовании ARIC (Atherosclerosis Risk in Communities) у 14 232 лиц 45–64 лет. При наблюдении в течение 12 лет выявлено 264 случая внезапной сердечной смерти у лиц с низким содержанием сывороточного магния. Анализ результатов исследования показал, что низкий уровень магния связан с высоким риском развития внезапной сердечной смерти. В отличие от результатов исследования NHS исследователи не обнаружили влияния потребляемого с пищевыми продуктами магния на риск внезапной смерти [17].

Инфаркт миокарда

Более 30 лет в рандомизированных клинических исследованиях изучают влияние препаратов магния при остром инфаркте миокарда. Основанием для изучения послужили данные, свидетельствующие о значительном снижении концентрации магния в сыворотке крови, выявляемые в ранние сроки (через 12–20 ч.) после события [18].

Предложено теоретическое обоснование механизма дефицита магния при инфаркте миокарда, включающее влияние катехоламинов на липолиз и быстрое образование избыточного количества свободных жирных кислот, которые связываются с ионом магния, образуя нерастворимые соли, тем самым увеличивая пул внеклеточного магния и снижая концентрацию внутриклеточного иона. Как известно, ионы магния регулируют ток ионов кальция, в связи с чем снижение уровня ионов магния в клетке оказывает отрицательное воздействие на L-кальциевые каналы, стимулируя попадание кальция внутрь клетки и усугубляя ишемию или метаболические нарушения. После длительно текущей ишемии или реперфузии, прогрессирующая перегрузка клетки кальцием приводит к последующему ее повреждению [19].

В исследовании LIMIT-2 (Second Leicester Intra-venous Magnesium

Intervention Trial), выполненном в 1987–1992 гг. с участием 2316 пациентов, внутривенное введение сульфата магния в течение 24-х час. при остром инфаркте миокарда (без тромболизиса) приводило к снижению смертности от инфаркта миокарда на 24% в течение ближайшего месяца и к снижению на 25% частоты сердечной недостаточности [20].

В последующие годы изучения влияния магния при инфаркте миокарда результаты клинических исследований свидетельствовали о том, что на фоне современной комбинированной терапии эффекты сульфата магния не столь заметны, в связи с этим отсутствуют показания для его рутинного назначения при инфаркте миокарда [21]. В опубликованном в 2009 г. мета-анализе исследований по применению магния при остром инфаркте миокарда отмечено значительное снижение ранней смертности у пациентов без тромболизиса, получавших препараты магния, и пациентов, получавших < 75 ммоль магния в/д. [22].

В случае возникновения при остром инфаркте миокарда аритмии (желудочковой тахикардии типа «пирует») при дисбалансе электролитов со снижением концентрации калия и магния восполнение дефицита магния необходимо.

Аритмии сердца

Магний является естественным антагонистом кальция и, конкурируя с ним, регулирует функции клетки на разных уровнях: цитоплазма, цитоплазматический ретикулум, митохондрии, сократительные элементы. Внутри клетки магний контролирует два вида калиевых и три вида кальциевых мембранных каналов, обеспечивая таким образом нормальную деятельность проводящей системы сердца и стабилизируя сердечный ритм. В случае дефицита магния клетки становятся избыточно возбудимыми: повышается активность синусового узла, удлиняется интервал QT, снижается абсолютная и удлиняется относительная рефрактерность, снижается энергетическое обеспечение клеток за счет уменьшения концентрации Mg^{++} -зависимой АТФ-азы, на ЭКГ

появляется депрессия сегмента ST и низкоамплитудный зубец T.

Недостаток внутриклеточного магния может проявляться аритмиями, в том числе с гемодинамическими расстройствами. К наиболее типичным нарушениям ритма сердца при дефиците магния относятся синусовая тахикардия, пароксизмальная желудочковая тахикардия, мономорфная желудочковая тахикардия и желудочковая тахикардия типа «пируэт». По результатам Framingham Heart Study установлено, что у лиц с длительной гипомagneмией чаще возникают желудочковая экстрасистолия и фибрилляция желудочков [23].

Широкий антиаритмический спектр препаратов магния обусловлен уникальными свойствами элемента – мембраностабилизирующим, антагонизмом с кальцием и калийсберегающим.

При врожденном и приобретенном синдроме QT препараты магния, предотвращая внутриклеточное поступление избытка кальция и потерю калия, уменьшают вариабельность длительности интервала QT, тем самым предупреждают развитие аритмий [24].

Купирование наджелудочковой тахикардии обусловлено влиянием магния на удлинение времени проведения импульса через атрио-вентрикулярный узел и угнетение проведения в дополнительных проводящих путях со свойствами, подобными атриовентрикулярному узлу или без таковых [25].

Применение препаратов магния после электрической кардиоверсии позволяет снизить частоту наджелудочковых и желудочковых экстрасистол, эпизодов фибрилляции предсердий [26].

Результаты многоцентрового рандомизированного плацебо-контролируемого двойного слепого исследования MAGIC (The Magnesium in Coronaries) продемонстрировали эффективность применения препаратов магния и калия для лечения аритмий у пациентов, получающих сердечные гликозиды, диуретики и антиаритмические средства. В исследовании участвовали 6213

пациентов старше 65 лет с острым инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST, развившимся не менее 6 ч. назад. На фоне лечения препаратами магния в течение 3-х нед. снизилось число желудочковых экстрасистол на 12% и общее число экстрасистол – на 60–70% [27].

Результаты исследований послужили основанием для Американской ассоциации сердца рекомендовать в качестве третьего препарата выбора (после амиодарона и лидокаина) введение магния для реанимации больных с желудочковой тахикардией или фибрилляцией желудочков [28].

Сердечная недостаточность

При хронической сердечной недостаточности среди причин дефицита магния рассматривают повышение активности симпатoadреналовой и ренин-ангиотензин-альдостероновой системы, застойные явления в желудочно-кишечном тракте и недостаточную абсорбцию иона, влияние лекарственных препаратов (сердечных гликозидов и диуретиков), способствующих экскреции магния. По результатам эпидемиологических исследований дефицит магния у пациентов с сердечной недостаточностью наблюдают в 7–37% случаев. Применение на фоне традиционной терапии препаратов магния (магнерот 1000 мг 2 р./сут. в течение мес., далее – 1000 мг в/сут. в течение 2–12 мес.) в группе наиболее тяжелых пациентов с сердечной недостаточностью IV функционального класса (ФК), развившейся в результате ИБС, АГ и дилатационной кардиомиопатии привело к достоверному повышению частоты выживаемости, клиническому улучшению состояния и снижению класса тяжести заболевания [29].

Возрастание частоты осложнений наблюдают в связи с гипомagneмией, появляющейся или усугубляющейся во время подключения и после отключения аппарата искусственного кровообращения (АИК). К причинам недостатка магния в случаях кардиохирургических вме-

шательств относят исходное нарушение баланса магния в результате основного заболевания (ИБС, сердечная недостаточность, аритмии сердца и др.); гемодилюцию растворами, не содержащими магний, и связывание иона магния с альбумином, которым заполнена система АИК; перераспределение магния вследствие гиперкатехоламинемии и повышения уровня свободных жирных кислот в крови [28].

Реперфузионный синдром

Реперфузионный синдром при остром инфаркте миокарда нередко сопровождается появлением фатальных аритмий, распространением зоны инфаркта миокарда, развитием острой сердечной недостаточности и неблагоприятным прогнозом. Фактором, провоцирующим синдром реперфузии, является внутриклеточный дефицит магния и значительное (постишемическое) повышение концентрации ионов кальция внутри клетки, обуславливающих электрическую нестабильность миокарда, укорочение диастолического расслабления и механического повреждения кардиомиоцитов. По мнению Шилова А.М. и соавт., введение препаратов магния в первые 6 ч. после развития инфаркта миокарда в сочетании с традиционной терапией и тромболитизмом способствует снижению частоты осложнений, в том числе – аритмий сердца, острой сердечной недостаточности и улучшению прогноза жизни пациентов [30].

Кальцификация коронарных артерий

По мнению многих авторов, нормальное содержание магния в тканях способствует снижению риска развития кальцификации сосудов крупного и среднего калибра [31, 32]. В исследовании у здоровых людей, не страдающих сердечно-сосудистыми заболеваниями, изучено влияние уровня потребления магния на кальцификацию коронарных артерий и брюшной аорты (методом компьютерной томографии) [33]. Сопоставление результатов исследования проводили с поправкой на возраст,

пол, индекс массы тела, курение, систолическое АД, уровень инсулина натощак, уровень липопротеидов высокой плотности, климактерический статус и использование заместительной гормональной терапии у женщин, лечение АГ, дислипидемии, сахарного диабета, пищевого режима, потребления алкоголя и физических нагрузок. Полученные результаты свидетельствовали о том, что при высоком уровне потребления магния кальцификация коронарных артерий встречалась на 22%, а брюшной аорты – на 12% реже, по сравнению с людьми с низким уровнем потребления магния. Соответственно этому, при высоком уровне магния риск развития кальцификации коронарных артерий был на 58%, а брюшной аорты – на 34% ниже. Более сильная обратная связь уровня потребляемого магния и кальцификации сосудов наблюдалась у женщин по сравнению с мужчинами [33].

Атеросклероз

Влияние магния на липиды не полностью изучено, вместе с тем, известно, что дефицит иона в организме человека способствует прогрессированию атеросклероза. Магний является кофактором двух ферментов, участвующих в метаболизме липидов – лецитина и липопротеинлипазы. В случае применения препаратов магния в течение 3 мес. снижается уровень триглицеридов, липопротеидов низкой плотности, повышается уровень липопротеидов высокой плотности [34].

Дефицит ионов магния увеличивает активность тромбоксана A_2 и вызывает повреждение сосудистой стенки. Применение препаратов магния задерживает образование артериальных тромбов путем ингибирования активности тромбоцитов. Торможение тромбообразования является дозозависимым, ингибирующее действие наблюдают в случае применения препаратов магния в эффективных клинических дозах. Известно, что магний потенцирует дезагрегационные свойства ацетилсалициловой кислоты, трентала.

Сахарный диабет

Низкое содержание магния в сыворотке крови наблюдают у 25–38% больных сахарным диабетом. Причиной дефицита магния считают нарушение всасывания иона в кишечнике и в почечных канальцах. Известно, что при сахарном диабете почками экскретируется в 1,5 раза больше магния, чем у здоровых людей. Для восполнения дефицита иона внутри клетки магний поступает из депо, однако концентрация его недостаточна для нормального физиологического состояния. В результате нарушается вязкость клеточных мембран и ослабевает связь инсулина с рецепторами, тем самым усиливая резистентность тканей к инсулину. Внутриклеточная концентрация магния оказывает регулирующее влияние на инсулин, преимущественно на окислительный метаболизм глюкозы, кальцийзависимый механизм нейромышечного возбуждения и сокращения, снижает реактивность гладкомышечных клеток в ответ на деполяризующее воздействие путем стимуляции Ca^{++} -зависимых калиевых каналов. Установлено, что степень контроля сахарного диабета зависит от степени дефицита магния, наряду с другими факторами, и применение препаратов магния улучшает течение заболевания [35].

В 2013 г. исследователи сообщили о снижении высокого риска развития диабета при нормальном содержании магния в организме. В исследовании участвовали 2582 пациента в возрасте 26–81 года на момент начала наблюдения, которое продолжалось в течение 7 лет. Анализировали связь между приемом магния и частотой возникновения преддиабета и/или инсулинорезистентности и прогрессирования этих состояний в диабет 2 типа. Сравнение результатов лиц с самым низким и самым высоким потреблением магния показало, что при потреблении наибольшего количества магния риск снизился на 37% ($p=0,02$). В случаях исходных метаболических нарушений риск развития сахарного диабета снизился на 32% ($p=0,05$). Потребление большо-

го количество магния, как правило, сопровождалось более низкими значениями концентрации глюкозы натощак, инсулинорезистентностью, но не влияло на содержание инсулина натощак, значения показателя после нагрузки или чувствительность к инсулину [36].

Таким образом, магний обладает уникальными свойствами, необходимыми для многих метаболических процессов в организме, контролирующих обмен белков, углеводов, жиров, электролитов. Важной ролью магния является поддержание структуры клеточных элементов, адекватного запаса пуриновых и пиримидиновых нуклеотидов, необходимых для синтеза белка, обеспечение гидролиза АТФ, уменьшение накопления лактата, участие в окислении жирных кислот и активации аминокислот, регуляции электролитного обмена.

У большинства пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями находят признаки дефицита магния, вследствие которого возникают или прогрессируют патологические клинические, лабораторные и/или функциональные проявления в виде повышения сосудистого тонуса, повышения агрегации тромбоцитов, дислипидемии, дисфункции эндотелия, аритмий сердца [37, 38]. С профилактической и лечебной целью при сердечно-сосудистых заболеваниях применяют органические соли магния с высокой биодоступностью. К препаратам выбора может относиться магниевая соль оротовой кислоты (Магнерот, Worwag Pharma GmbH & Co, KG, Германия), которая участвует в стабилизации магниевых балансов в организме и обладает метаболическим действием.

Магнерот (500 мг оротата магния – 32,8 мг Mg) выпускают для перорального применения, абсорбция в желудочно-кишечном тракте составляет 38–40%. Оротовая кислота обеспечивает лучшее всасывание магния в кишечнике, доставку магния в клетку. Помимо действия самого магния, самостоятельные эффекты наблюдают в связи с метаболическими свойствами оротовой

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

кислоты. Эндогенная и поступающая извне оротовая кислота участвует в синтезе пиримидиновых оснований, являющихся основанием для нуклеиновых кислот – ДНК и РНК, обладает кардиопротективным действием – ускоряет регенерацию миокарда, повышает устойчивость к ишемии и выживаемость при некрозе миокарда. Оротовая кислота стимулирует синтез АТФ, и поскольку 90% внутриклеточного магния связаны первично с АТФ, то повышение внутриклеточного депо АТФ посредством оротовой кислоты обеспечивает благоприятные условия для фиксации внутриклеточного магния.

В составе комплексной терапии оротат магния применяют при дефиците магния, ассоциированном со стенокардией, АГ, аритмиями

сердца, дислипидемией, сахарным диабетом 2 типа, метаболическим синдромом, хронической сердечной недостаточностью. Рекомендованный режим приема Магнерота – по 2 таблетки 3 р./д. в течение 1-й нед. лечения, далее по 1 таблетке 3 р./д. в течение 5 нед. Длительность приема данного препарата – не менее 6–8 нед., поскольку известно, что для насыщения депо магнием при пероральном приеме необходимо около 2 мес. [39, 40].

Заключение

Накопленный опыт по распространенности магниевых дефицита у населения, убедительные доказательства ухудшения течения сердечно-сосудистых заболеваний в условиях нарушенного баланса магния в организме побуждают к своевре-

менному назначению препаратов магния. Применение в комплексной терапии препаратов магния, благоприятно влияющих на клинические симптомы и проявляющих антиаритмический, вазоспастический, антиатерогенный эффекты, позволяет снизить риск сердечно-сосудистых заболеваний и осложнений.

Конфликт интересов. Автор заявляет об отсутствии потенциального конфликта интересов, требующего раскрытия в данной статье.

Список литературы

1. Gromov O.A., Torshin I.Y., Rudakov K.V., et al. Lack of magnesium – a significant risk factor comorbid conditions: results of a large-scale screening of magnesium status in the regions of Russia. Farmateka 2013; (6):116–29. Russian (Громова О.А., Торшин И.Ю., Рудаков К.В., и др. Недостаточность магния – достоверный фактор риска коморбидных состояний: результаты крупномасштабного скрининга магниевых статусов в регионах России. Фарматека 2013; (6):116–29).
2. Ceremuzynski L., Gebalska J., Wolk R., Makowska E. Hypomagnesemia in heart failure with ventricular arrhythmias. Beneficial effects of magnesium supplementation. J Intern. Med. 2000; 247:78–86.
3. Moshfegh A., Goldman J., Cleveland L. What we eat in America, NHANES 2001–2002: Usual nutrient intakes from food compared to Dietary Reference Intakes. Washington: US Department of Agriculture, Agricultural Research Service; 2005.
4. Shilov A.M., Hosea A.O. Magnesium preparations (Magnerot) and cardiovascular disease in the practice of primary care. The Difficult Patient 2013; (12):12–7. Russian (Шилов А.М., Осия А.О. Препараты магния (Магнерот) и сердечно-сосудистые заболевания в практике врача первичного звена здравоохранения. Трудный Пациент, 2013; (12):12–7).
5. Ma J., Folsom A.R., Melnick S.L., et al. Associations of serum and dietary magnesium with cardiovascular disease, hypertension, diabetes, insulin, and carotid arterial wall thickness: the ARIC study. Atherosclerosis Risk in Communities Study. J Clin. Epidemiol., 1995; 48:927–40.
6. Altura B.M. Basic biochemistry and physiology of magnesium; A brief review. Magnesium and Farces Elements 1991; 10:167–71.
7. Schimatchek H.F. Prevalence of hypomagnesaemia in an unselected German population of 16 000 individuals. Magnes. Res. 2001; 14:283–90.
8. Hiraga H., Oshima T., Yoshimura M., et al. Abnormal platelet Ca^{2+} handling accompanied by increased cytosolic free Mg^{2+} in essential hypertension. Am J Physiol., 1998; 275:R574–R579.
9. Kass L., Weekes J., Carpenter L. Effect of magnesium supplementation on blood pressure: a meta-analysis. European Journal of Clinical Nutrition, 2012; 66 (4):411–18.
10. Yezhov A.V., Pimenov L.T., Makarova M.I. et al. Exchange and other magnesium and clinical and functional characteristics in patients with stable coronary heart disease. Rational Pharmacother Care, 2010; 6 (4):461–68. Russian (Ежов А.В., Пименов Л.Т., Макарова М.И. и др. Обмен магния и клинико-функциональные характеристики у больных стабильной ишемической болезнью сердца. Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии, 2010; 6 (4):461–68).
11. Pokan R., Hofmann P., von Duvillard S.P., et al. Oral magnesium therapy, exercise heart rate, exercise tolerance, and myocardial function in coronary artery disease patients. Br J Sports Med., 2006; 40 (9):773–78.
12. Shechter M., Sharir M., Labrador M.J. et al. Oral magnesium therapy improves endothelial function in patients with coronary artery disease. Circulation, 2000; 102:2353–58.

Полный список литературы находится в редакции

Впервые опубликовано в журнале «Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии», 2014, 10(1), стр. 99–105.

Интерстициальное поражение легких у больных ревматоидным артритом в эру применения генно-инженерных биологических препаратов



ПЕРВЫЙ
МОСКОВСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ
МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ
имени И.М. Сеченова

Бестаев Д.В.¹, Каратеев Д.Е.², Насонов Е.Л.^{1,2}

¹Первый МГМУ им. И.М. Сеченова, г. Москва

²ФГБУ НИИР РАМН, г. Москва

Интерстициальное поражение легких (ИПЛ) – тяжелое проявление системных заболеваний соединительной ткани, которое встречается примерно у 15% больных и до настоящего времени представляет трудности в диагностике, клинической оценке и лечении. В развитии любых патологических изменений со стороны органов дыхания основную роль играют аутоиммунные механизмы. ИПЛ – это самое частое проявление поражения системы дыхания при ревматоидном артрите (РА), которое обнаруживают в 80% случаев при биопсии, в 50% – при компьютерной томографии (КТ) и только в 5% – на рентгенограммах легких. Настоящей революцией в лечении РА стали разработка и внедрение в практику препаратов биологического действия, которые позже стали называть генно-инженерными биологическими препаратами (ГИБП). В статье обсуждается современное состояние исследований и терапии в данной области.

Системные заболевания соединительной ткани представляют собой гетерогенную группу аутоиммунных заболеваний, при которых поражаются различные внутренние органы. Поражение легких часто встречается при ревматоидном артрите (РА), системной склеродермии (ССД), дерматомиозите, болезни Шегрена и недифференцированных заболеваниях соединительной ткани [1]. В патологический процесс вовлекаются плевра, паренхима легких, воздухоносные пути, сосудистая система. Интерстициальное поражение легких (ИПЛ) – это тяжелое проявление системных заболеваний соединительной ткани, которое встречается примерно у 15% больных и до настоящего времени представляет трудности в диагностике и лечении [2].

Поскольку поражение легких относится к проявлениям основного заболевания, то в патогенезе любых патологических изменений со стороны органов дыхания основную роль играют аутоиммунные механизмы. В ответ на неспецифическое антигенное воздействие происходит возбуждение иммунокомпетентных клеток легочного интерстиция (макрофагов, Т-лимфоцитов), запускающее каскад тех же иммунных реакций, которые наблюдаются и при системном заболевании. Изменения интерстиция легких при местном аутоиммунном воспалении развиваются в соответствии с закономерностями, характерными для идиопатического фиброзирующего альвеолита (ИФА). Выделяют фазы интерстициального отека,

интерстициального воспаления (альвеолита) и интерстициального фиброза. Предполагается, что некоторые триггеры (вирусы, травма и др.) активируют резидентные клетки, которые вырабатывают провоспалительные медиаторы. Впоследствии хемотаксические цитокины способствуют инфильтрации легочной ткани воспалительными клетками, которые выделяют профибротические медиаторы, такие как трансформирующий фактор роста β (TGF- β), тромбоцитарный фактор роста и интерлейкин (ИЛ)-4. Компоненты матрикса накапливаются в экстрацеллюлярном пространстве и разрушают структурные компоненты легочной ткани, приводя к их тяжелому функциональному повреждению [3, 4].

Таблица 1. Гистологическая и клиническая классификация идиопатических интерстициальных пневмоний (ATS/ERS 2000)

Гистологический тип	Клинический диагноз
Обычная интерстициальная пневмония	Идиопатический фиброзирующий альвеолит (синонимы: идиопатический легочный фиброз, криптогенный фиброзирующий альвеолит)
Альвеолярная макрофагальная пневмония	Десквамативная интерстициальная пневмония
Респираторный бронхиолит	Респираторный бронхиолит (интерстициальное заболевание)
Организирующая пневмония	Криптогенная организирующая пневмония*
Диффузное альвеолярное повреждение	Острая интерстициальная пневмония
Неспецифическая интерстициальная пневмония	Неспецифическая интерстициальная пневмония
Лимфоцитарная интерстициальная пневмония	Лимфоцитарная интерстициальная пневмония

Примечание: * «криптогенная организирующая пневмония» является предпочтительным термином, однако широко используется синоним «идиопатический облитерирующий бронхиолит с организирующей пневмонией»

Ревматоидный артрит и интерстициальное поражение легких

РА – одно из самых тяжелых заболеваний человека, в основе которого лежит выраженное воспаление с пролиферацией синовиальной оболочки суставов, поражением внутренних органов и систем. РА характеризуется многолетним персистированием синовита и постепенным разрушением структур суставов и периартикулярных тканей. В течение первых 5 лет болезни более 40% больных РА становятся инвалидами [5–8].

РА – это аутоиммунное заболевание, которое встречается примерно у 1% людей в общей популяции. У половины больных РА имеются внесуставные проявления, в том числе поражение кожи, глаз, сердца и легких [9]. Основной причиной смертности больных РА являются сердечно-сосудистые заболевания, однако поражение легких встречается нередко и служит причиной смерти у 10–20% больных [10]. ИПЛ – это самое частое проявление поражения системы дыхания при ревматоидном артрите (РА), которое обнаруживают в 80% случаев при биопсии, в 50% – при компьютерной томографии (КТ) и только в 5% – на рентгенограммах легких [11].

Легочная симптоматика обычно появляется на 5–6-м десятилетиях жизни. Частота ее выше у мужчин

и пациентов с длительным течением РА [12, 13]. К факторам риска развития ИПЛ относят курение, ревматоидные узелки, высокие титры ревматоидного (РФ) и антинуклеарного (АНФ) факторов [14]. У больных РА отмечена ассоциация развития ИПЛ с HLA B40 и дефицитом α_1 -антитрипсина [15].

Наиболее частые клинические проявления ИПЛ – нарастающая одышка и сухой кашель. У большинства больных определяется двусторонняя крепитация («треск целлофана»). Она чаще всего выслушивается в заднебазальных отделах, а в 20% случаев – также и в верхних отделах. По сравнению с другими заболеваниями (пневмонией, бронхоэктазами, застоем крови в легких) крепитация более нежная (менее громкая) и более высокая по частоте и выслушивается в конце вдоха. Иногда определяется и экспираторная крепитация (чаще во вторую треть выдоха), которая может быть признаком прогрессирования заболевания. Сухие хрипы выслушиваются у 5–10% больных и обычно появляются при сопутствующем бронхите. У 50% пациентов отмечается тахипноэ. По мере прогрессирования заболевания развиваются дыхательная недостаточность и легочное сердце: диффузный серопепельный цианоз, усиление II тона над легочной артерией, тахикардия, набухание шейных вен, периферические отеки.

Деформация пальцев в виде «барабанных палочек» встречается реже, чем при идиопатическом легочном фиброзе.

Гистологическая картина ИПЛ при РА может быть представлена различными формами, которые иногда сочетаются друг с другом (табл. 1). Данные о преобладании тех или иных форм противоречивы. Одни авторы считают самой частой формой обычную интерстициальную пневмонию (56%), другие отдают приоритет неспецифической интерстициальной пневмонии (табл. 2) [16–20].

Доказано, что КТ высокого разрешения – это более чувствительный метод диагностики по сравнению с рентгенографией. Результаты КТ коррелируют с гистопатологической картиной, поэтому именно этот метод следует рекомендовать для ранней диагностики ИПЛ у больных РА с факторами риска или незначительными изменениями на рентгенограммах легких [19]. Y. Zou и соавт. описали наиболее частые изменения на КТ высокого разрешения у 110 больных РА: «матовое стекло» (39,8%), «сотовое легкое» (4,5%), сетчатая деформация легочного рисунка (1,8%). Клинические симптомы чаще всего отмечаются у больных с сетчатым рисунком и «сотовым легким». К другим изменениям относятся нарушения архитектоники легочной ткани, легочные узелки, эмфизема, бронхоэктазы, трак-

Таблица 2. Гистопатологические типы ИПЛ, ассоциированных с РА

Авторы, год	n	Соотношение гистологических типов					
		ОИП	НИП	ДИП	ОП	ФБ	Другие
Lee et al, 2005	18	10 (56%)	6 (33%)	–	2 (11%)	1 (6%)	1 (6%)
Tansey et al, 2004	17	10 (12%)	6 (47%)	–	–	6 (35%)	1 (6%)
Tanaka et al, 2004	63 (17 – биопсия)	2 (12%)	10 (59%)	1 (6%)	–	–	3 (18%)
Akira et al, 1999	29 (19 – биопсия)	14 (74%)	1 (5%)	–	3 (16%)	–	1 (5%)
Bongartz et al, 2010	46 (14 – биопсия и/или КТ)	9 (20%)	1 (2%)	–	3 (6,5%)	1 (6%)	15 (33%)

Примечание: ОИП – обычная интерстициальная пневмония (usual interstitial pneumonia); НИП – неспецифическая интерстициальная пневмония/фиброз (nonspecific interstitial pneumonia/fibrosis); ОП – криптогенная организующая пневмония (cryptogenic organizing pneumonia); ФБ – фолликулярный бронхиолит (follicular bronchiolitis); ДИП – десквамативная интерстициальная пневмония (desquamative interstitial pneumonia).

ционные бронхоэктазы, субплевральные узелки, утолщение плевры и увеличение лимфатических узлов [19, 21].

Чувствительным методом диагностики считают также функциональные легочные пробы с определением диффузионной способности легких (DLCO). При ИПЛ в целом наблюдается значительное снижение жизненной емкости легких (ЖЕЛ), форсированной жизненной емкости легких (ФЖЕЛ) и диффузионной способности легких (DLCO), тогда как объем форсированного выдоха за первую секунду (ОФВ₁) и индекс Тиффно могут быть нормальными. Такие изменения параметров функции внешнего дыхания (ФВД) соответствуют нарушениям преимущественно рестриктивного типа. При обычной интерстициальной пневмонии тяжесть дыхательных расстройств отличается от других форм ИПЛ выраженным снижением ЖЕЛ и ФЖЕЛ. Степень снижения показателей ФВД и DLCO не зависит от длительности болезни. Тяжелая дыхательная недостаточность с признаками легочного сердца может развиваться в течение от 2 мес. до 2 лет. При десквамативной интерстициальной пневмонии наблюдается более благоприятное хроническое течение – декомпенсация легочной функции наступает спустя 10–13 лет.

Высокой прогностической ценностью обладает ФЖЕЛ, снижение

которой более чем на 67% от нормы ассоциируется с более низкой выживаемостью. Быстрое снижение показателей ФВД в течение 6 месяцев при различных вариантах ИПЛ указывает на неблагоприятный прогноз. DLCO считают эквивалентом адекватного функционирования аэрогематического барьера, с одной стороны, и показателем морфологической активности альвеолита, с другой стороны. Выраженное снижение DLCO (до 30% от нормы) даже при удовлетворительной ЖЕЛ, а также снижение показателя в течение года на 20% по сравнению с первоначальным уровнем сопровождается значительным снижением ФЖЕЛ и увеличением смертности больных.

Особо следует отметить значение бронхиальной обструкции, клинические признаки которой отмечаются у 30% больных ИПЛ. Бронхиальная обструкция чаще наблюдается при десквамативной интерстициальной пневмонии в период обострения заболевания, тогда как при обычной интерстициальной пневмонии она встречается значительно реже – только у 4% пациентов. Изменения результатов функциональных легочных проб могут иметь и смешанный характер [22].

При исследовании жидкости бронхоальвеолярного лаважа выявляют нейтрофильный альвеолит и высокое число нейтрофилов, ко-

торые коррелируют со снижением диффузионной способности легких. Кроме того, отмечается уменьшение соотношения числа CD4/CD8 клеток. Бронхоальвеолярный лаваж не применяют для диагностики ИПЛ, а в основном используют для исключения сопутствующих инфекционных заболеваний и злокачественных новообразований. В ряде случаев указанные изменения бронхоальвеолярного смыва обнаруживают у пациентов без КТ-признаков ИПЛ, но при наличии измененных показателей ФВД [23].

Выбор адекватной терапии при ИПЛ продолжает вызывать вопросы. В идеале следует опираться на гистологическую картину, которая остается наиболее важным прогностическим фактором.

Интерстициальное поражение легких и ГИБП

Развитие ИПЛ нельзя объяснить только самим заболеванием. Многие лекарственные средства, применяемые для лечения РА, оказывают повреждающее действие на легкие. В частности, побочные эффекты со стороны легких описаны при лечении метотрексатом, препаратами золота, салазопроизводными (сульфасалазином, салазопиридазином), Д-пеницилламином, лефлуномидом, ГИБП (ингибиторами фактора некроза опухоли а [ФНО-α], антагонистами CD20-рецепторов В-лимфоцитов и др.) [24].

Настоящей революцией в лечении РА стали разработка и внедрение ГИБП, оказывающих селективное действие на определенные механизмы развития хронического воспаления. Лечение ГИБП может привести к стойкой клинико-лабораторной ремиссии РА, останавливает прогрессирование структурных изменений и вызывает значительное улучшение качества жизни больных [25]. ГИБП включают в себя моноклональные антитела к иммунокомпетентным клеткам или провоспалительным цитокинам, гибридные белковые молекулы, ингибирующие активность цитокинов или взаимодействие иммунокомпетентных клеток:

Ингибиторы ФНО-α

- Инфликсимаб (Ремикейд) – химерные мышино-человеческие моноклональные антитела к ФНО-α.
- Адалимумаб (Хумира) – полностью человеческие моноклональные антитела к ФНО-α.
- Этанерцепт – растворимая гибридная белковая молекула, состоящая из ФНО-рецептора с молекулярной массой 75 кДа и Fc-фрагмента IgG1 человека.
- Голимумаб полностью состоит из человеческого белка.
- Цертолизумаб пегол – Fab-фрагмент гуманизированных антител к ФНО-α, соединенный с полиэтиленгликолем.

Анти-В-клеточные препараты

- Ритуксимаб (Мабтера) – химерные мышино-человеческие моноклональные антитела к антигену CD20 В-лимфоцитов.
- Новые анти-В-клеточные препараты, в том числе окрелизумаб (гуманизированные моноклональные антитела к CD20), офатумумаб (полно-

стью человеческие моноклональные антитела к CD20), эспратузаб (гуманизированные моноклональные антитела к CD22), белимумаб (полностью человеческие антитела, блокирующие BLyS [BAFF] – физиологический стимулятор В-клеток), атасисепт (блокирует взаимодействие BLyS с его естественным рецептором).

Ингибитор рецепторов ИЛ-6

- Тоцилизумаб (Актемра) – гуманизированные моноклональные антитела (IgG1) к мембранной и растворимой формам ИЛ-6Р.

Блокатор костимуляции Т-лимфоцитов

- Абатацепт (Оренсия) – растворимая гибридная белковая молекула, состоящая из внеклеточного домена CTLA4 человека и модифицированного Fc-фрагмента IgG1 (CH2 и CH3 области).
- Рудекс тормозит взаимодействие CD80 и CD28 за счет связывания с CD80.
- Алефасепт – человеческий LFA-3 (lymphocyte function antigen 3), соединенный с человеческим IgG1.

Блокаторы интерлейкина-1

- Анакинра (кинрет) – препарат человеческих антагонистов рецептора ИЛ-1.
- Рилонацепт создан на основе растворимого рецептора к ИЛ-1.

Данные препараты дают ряд побочных эффектов, в том числе могут вызывать инфекционные осложнения, опухоли и демиелинизирующие заболевания [26, 27]. Развитие или нарастание ИПЛ описано как возможное следствие лечения тремя наиболее часто используемыми ингибиторами

ФНО-α – инфликсимабом, этанерцептом и адалимумабом (табл. 3) [28, 29].

В 2002 г. L. Peno-Green и соавт. впервые описали развитие ИПЛ у больного РА после лечения этанерцептом [30]. К настоящему времени имеются сообщения о развитии или нарастании ИПЛ у 144 больных РА на фоне терапии ингибиторами ФНО-α (55 – инфликсимаб, 95 – этанерцепт, 4 – адалимумаб) [31]. В 2010 году W. Dixon и соавт. показали, что у больных, получавших терапию ингибиторами ФНО-α, риск смерти от ИПЛ был выше, чем у пациентов, которым проводили лечение синтетическими базисными противовоспалительными препаратами [28].

R. Perez-Alvarez и соавт. проанализировали клиническую картину и исходы 122 случаев ИПЛ (108 взрослых пациентов) после назначения ГИБП (этанерцепт – 58, инфликсимаб – 56, адалимумаб – 3, ритуксимаб – 5). У больных главным образом отмечались одышка, лихорадка и кашель, слабость, боли в грудной клетке, кровохарканье. Данная симптоматика обычно появлялась спустя 6 месяцев после начала лечения. При КТ определялись «матовое стекло», сетчатый рисунок, «сотовое легкое». При исследовании жидкости бронхоальвеолярного лаважа обнаруживали лимфоциты и макрофаги. Гистологически отмечалась картина обычной интерстициальной пневмонии, неспецифической интерстициальной пневмонии, организующей пневмонии и лимфоидной интерстициальной пневмонии. Лечение ГИБП в данных случаях прекращали и назначали глюкокортикостероиды, циклофосфамид и азатиоприн. Факторами риска смерти были возраст старше 65 лет, позднее развитие ИПЛ и комбиниро-

Таблица 3. Частота развития ИПЛ при лечении РА ингибиторами ФНО-α

Число пациентов	Все ингибиторы	Инфликсимаб	Этанерцепт	Адалимумаб	Источник
10649	299 (2,8%)	Нет данных	Нет данных	Нет данных	Dixon et al., 2010
13894	77 (0,6%)	Нет данных	77 (0,6%)	Нет данных	Koike et al., 2011
5000	25 (0,5%)	Нет данных	25 (0,5%)	Нет данных	Takeuchi et al., 2008

ванное применение метотрексата и ингибиторов ФНО- α [32].

В Японии в течение 6 месяцев оценивали результаты лечения этанерцептом у 7091 больного РА и комбинированной терапии инфликсимабом и метотрексатом у 5000 больных. Частота развития ИПЛ, составила 0,5% и 0,6%, соответственно.

Кроме того, сообщалось о положительных результатах использования ГИБП у больных РА с ИПЛ. E. Bargagli и соавт. наблюдали улучшение легочной функции (показателей ФВД и диффузионной способности легких) и стабилизацию изменений на КТ после лечения инфликсимабом. Было высказано предположение о возможности использования ГИБП как препаратов выбора при ИПЛ [33]. Аналогичные результаты приводят и другие исследователи [34]. K. Antoniou и соавт. при оценке эффективности инфликсимаба у 3 больных РА с легочным фиброзом и 1 больного ССД отметили стабильность клинических симптомов легочного фиброза и данных ФВД и КТ во время лечения [35].

Противоречивость результатов исследований можно объяснить сложным двойственным действием ФНО- α , которое установлено в опытах *in vitro* и на животных. ФНО- α вырабатывается макрофагами, CD4+ и CD8+ Т-клетками, В-клетками, нейтрофилами, эндотелиальными клетками и фибробластами. В некоторых исследованиях показана профибротическая роль ФНО- α . У трансгенных мышей с гиперэкспрессией ФНО- α в легких развивается хронический лимфоцитарный альвеолит, тяжесть которого коррелирует с экспрессией мРНК ФНО- α . Кроме того, ФНО- α может повышать экспрессию трансформирующего фактора роста в β_1 легких за счет активации регулируемых киназой процессов в фибробластах [36, 37]. С другой стороны, у мышей с инактивированным ФНО- α наблюдали развитие индуцированного блеомицином легочного фиброза, который регрессировал после введения ФНО- α [38]. ФНО- α также

обладает способностью блокировать синтез коллагена и ингибирует транскрипцию гена α_2 -коллагена в фибробластах дермы человека [39].

Сообщалось о развитии ИПЛ при лечении ритуксимабом у больных гематологическими заболеваниями, а также РА (2 случая организующей пневмонии) [40, 41]. Проводится изучение клинической эффективности ритуксимаба у больных РА с поражением легких [42].

S. Kawashiri и соавт. недавно описали больного РА, который умер от обострения ИПЛ через 10 месяцев после начала лечения тоцилизумабом [43]. В настоящее время нет данных о возможности развития или обострения ИПЛ при лечении абатацептом у больных РА [31].

В 2011 году A. Hadjinicolaou и соавт. опубликовали результаты мета-анализа данных литературы о развитии неинфекционных легочных осложнений при лечении ГИБП. Хорошо известные осложнения терапии ингибиторами ФНО- α (инфликсимабом, этанерцептом и адалимумабом) в обзоре не обсуждались. В окончательный анализ были включены 16 статей, указывающих на возможную связь между применением ГИБП и развитием ИПЛ. Обязательным критерием включения в мета-анализ было отсутствие других возможных причин легочных осложнений или невозможность полного исключения связи последних с ГИБП (табл. 4).

Голимумаб. Серьезные неинфекционные легочные осложнения были обнаружены в 5 рандомизированных клинических исследованиях 3 фазы у больных РА, анкилозирующим спондилитом и псориатическим артритом (1 случай ИПЛ, 2 случая пневмонита и 1 случай фиброзирующего альвеолита). Все осложнения встречались при комбинированной терапии голимумабом и метотрексатом. В другом исследовании сообщалось о 2 случаях пневмонии с отрицательными культурами у больных РА, получавших голимумаб в дозе 100 мг и метотрексат. При комбинированной терапии голимумабом и метотрексатом развитие ИПЛ наблюдали у

6 (1,2%) из 502 больных, в то время как при монотерапии голимумабом у 1129 больных осложнения со стороны легких не регистрировали. При приеме плацебо у 331 больного легочные осложнения отсутствовали, а у 2 (0,7%) из 280 больных, получавших плацебо и метотрексат, развился пневмонит. Таким образом, нельзя полностью исключить связь легочных осложнений именно с МТ.

Цертолизумаб. Нет сообщений о развитии неинфекционных легочных осложнений.

Ритуксимаб. При анализе 65 исследований развитие неинфекционной легочной патологии было отмечено в 121 случае. Только 6 больных страдали ревматическими заболеваниями (3 – системная красная волчанка, 3 – РА; у 1 больного РА имела сопутствующая патология – болезнь Кастлемана). В рандомизированном клиническом исследовании у 316 больных РА, получавших терапию ритуксимабом, развитие ИПЛ наблюдали только в 1 случае. Все больные получали сопутствующую терапию метотрексатом, однако в контрольной группе пациентов, получавших метотрексат без ритуксимаба, не было отмечено случаев поражения легких.

Тоцилизумаб. В 3 рандомизированных клинических исследованиях, в которых изучался тоцилизумаб, неинфекционные нежелательные явления со стороны легких были выявлены у 6 (1%) из 589 больных РА, в том числе у 4 из 419 пациентов, которые одновременно принимали метотрексат. Один больной получал тоцилизумаб в сочетании с сульфасалазином и циклоспорином, 1 – монотерапию тоцилизумабом. В контрольной группе у 323 больных (204 из них получали метотрексат) легочных осложнений не регистрировали. Первый случай пневмонии в рандомизированном клиническом исследовании был зарегистрирован в 2004 году. Авторы сделали вывод о лекарственном поражении легких или аллергическом пневмоните, поскольку инфекционный генез изменений в легких был исключен. Кроме того, в клинических

Таблица 4. Легочные осложнения при лечении ГИБП

Заболевание, тип исследования, число больных	Схема применения ГИБП	Сопутствующие БПВП	Легочные осложнения	Рентгенологические или морфологические изменения в легких	Лечение осложнений, исход
Тоцилизумаб					
РА, РКИ, n=109 (Nishimoto N., 2004)	8 мг/кг/4 нед. (3 курса)	Монотерапия	Аллергический пневмонит	Неизвестно	Госпитализация, терапия неизвестна
РА, РКИ, n=419 (Smolen J., 2008)	4–8 мг/кг/4 нед.	Комбинация	ИЛФ – 1, ИПЛ – 1, неинфекционная пневмония – 2	Неизвестно	Отмена, симптоматическая терапия, быстрое улучшение
РА, РКИ, n=61 (Nishimoto N., 2009)	8 мг/кг/4 нед.	Монотерапия	Неинфекционная пневмония	Неизвестно	Неизвестно
РА, описание случая (Kawashiri S., 2010)	8 мг/кг/4 нед. 10 мес.	Комбинация с сульфасалазином и преднизолоном	Обострение ИПЛ	Эмфизема и ОИП. Увеличение объема инфильтратов, «матовое стекло»	Отмена, пульс-терапия стероидами, антибиотики. Смерть
Ритуксимаб					
РА и лимфома, описание случая (Leon R., 2004)	375 мг/м ² /нед. (12 курсов, в целом 4500 мг/м ²)	Монотерапия	Интерстициальный легочный фиброз через 3 недели после введения последней дозы	Рентгенография: диффузные инфильтраты. Биопсия: интерстициальный фиброз, очаговое хроническое воспаление, 90% Т-клеток	Отмена препарата, высокие дозы стероидов. Смерть
РА, описание случая (Soubrier M., 2008)	1000 мг/2 нед. (в целом 2000 мг)	Комбинация со стероидами и метотрексатом	Облитерирующий бронхиолит, организующая пневмония	КТВР: двусторонние альвеолярные уплотнения Биопсия: воспалительный фиброз	Отмена ритуксимаба, высокие дозы стероидов. Полный регресс легочной симптоматики
РА, РКИ, n=316 (Emery P., 2006)	2 курса (500 или 1000 мг на курс)	Комбинация с метотрексатом	ИПЛ – 1	Данные отсутствуют	Данные отсутствуют
Голимуаб					
n=1631 3 РКИ при РА (Emery P., 2009; Keystone E., 2009; Smolen J., 2009) 1 РКИ при ПсА Kavanaugh A., 2009) 1 РКИ при АС (Inman R., 2008)	Голимуаб 50 или 100 мг	Монотерапия (n=1129) или голимуаб + метотрексат (n=502)	ИПЛ – 1, интерстициальный пневмонит – 1, фиброзирующий альвеолит – 1, неинфекционная пневмония – 2 (все осложнения при комбинированной терапии)	Данные отсутствуют	Данные отсутствуют

Примечание: РА – ревматоидный артрит, ПсА – псориазический артрит, АС – анкилозирующий спондилит, РКИ – рандомизированное клиническое исследование, ИЛФ – идиопатический легочный фиброз, ИПЛ – интерстициальное поражение легких, ОИП – обычная интерстициальная пневмония, КТВР – компьютерная томография высокого разрешения.

исследованиях были зарегистрированы 3 случая паренхиматозного поражения легких, включая ИПЛ, идиопатический легочный фиброз и аллергический пневмонит. Недавно был описан случай смерти больного РА от обострения ИПЛ после терапии тоцилизумабом.

S. Storage и соавт. [44] при анализе результатов рандомизированных клинических исследований выявили 170 легочных осложнений в группе тоцилизумаба и 70 случаев в группе плацебо. Нежелательные реакции включали в себя кашель и хрипы в легких, которые нельзя было объяснить инфекционными причинами. Случаев ИПЛ или паренхиматозного поражения легких

зарегистрировано не было.

Абатацепт. Хотя ассоциация между абатацептом и обострениями хронической обструктивной болезни легких давно установлена, сообщений о возможности развития неинфекционного поражения легких при лечении этим препаратом не выявлено.

Заключение

Хотя предполагается причинно-следственная связь между лечением ингибиторами ФНО-α и развитием ИПЛ при РА, она окончательно не установлена. На результаты исследований могут оказывать влияние различные факторы (этническая принадлежность, сопутствующие

заболевания, комбинированная терапия с синтетическими базисными противовоспалительными препаратами, характер исследования и др.). Больные с ИПЛ должны находиться под тщательным наблюдением (функциональные легочные тесты и КТ в динамике). Дополнительное обследование также показано при наличии факторов риска развития ИПЛ и наличии умеренной легочной симптоматики. При появлении клинических симптомов ИПЛ следует отменить ГИБП и назначить глюкокортикостероиды. Для оценки безопасности ингибиторов ФНО-α и других ГИБП у больных РА с ИПЛ необходимы более крупные проспективные исследования.

Список литературы

1. Castellino F, Varga J. Interstitial lung disease in connective tissue diseases: evolving concepts of pathogenesis. *Arthritis Res. Ther.*, 2010, 12, 213.
2. Antoniou K, Margaritopoulos G, Economidou F, Siafakas N. Pivotal clinical dilemmas in collagen vascular diseases associated with interstitial lung involvement. *Europ. Respir. J.*, 2009, 33 (4), 882–896.
3. Distler J, Schett G, Gay S, Distler O. The controversial role of tumor necrosis factor α in fibrotic diseases. *Arthritis Rheum.*, 2008, 58 (8), 2228–2235.
4. Varga J, Abraham D. Systemic sclerosis: a prototypic multisystem fibrotic disorder. *J. Clin. Invest.*, 2007, 117 (3), 557–567.
5. Балабанова Р.М. Ревматические болезни. Руководство по внутренним болезням, М., 1997, 257–294.
6. Крель А.А., Каневская М.З., Болотин Е.В., Чичасова Н.В. Объективизация проявлений ревматоидного артрита, характеризующих его активность и прогрессирование. I. Метод количественной оценки выраженности эрозивного артрита и темпов его прогрессирования в суставах кистей и стоп. *Вопр. ревм.*, 1981, 3, 11–15.
7. Wolfe F, Hawley D. The long-term outcomes of rheumatoid arthritis: work disability; a prospective 18 year study of 823 patients. *J. Rheum.*, 1998, 25, 2108–2117.
8. Drossaers-Bekker K, de Buck M, van Zeven K. et al. Long-term course and outcome of functional capacity in rheumatoid arthritis: the effect of disease activity and radiologic damage over time. *J. Rheum.*, 1999, 42, 1854–1860.
9. Horton M. Rheumatoid arthritis associated interstitial lung disease. *Crit. Rev. Computed Tomography*, 2004, 45 (5–6), 429–440.
10. Maradit-Kremers H, Nicola P. et al. Cardiovascular death in rheumatoid arthritis: a population-based study. *Arthritis Rheum.*, 2005, 52 (3), 722–732.
11. Crestani B. The respiratory system in connective tissue disorders. *Allergy*, 2005, 60 (6), 715–734.
12. Bilgici A, Ulusoy H, Kuru O. et al. Pulmonary involvement in rheumatoid arthritis. *Rheumatology Intern.*, 2005, 25 (6), 429–435.
13. Gochuico B, Avila N, Chow C. et al. Progressive preclinical interstitial lung disease in rheumatoid arthritis. *Arch. Intern. Med.*, 2008, 168 (2), 159–166.
14. Lamblin C, Bergoin C, Saelens T, Wallaert B. Interstitial lung diseases in collagen vascular diseases. *Europ. Respir. J.*, Suppl., 2001, 18, Suppl. 32, 69–80.
15. Charles P, Sweatman M, Markwick J. et al. HLA-B40: a marker for susceptibility to lung disease in rheumatoid arthritis. *Disease Markers*, 1991, 9, 97–101.
16. Lee H, Kim D, Yoo B. et al. Histopathologic pattern and clinical features of rheumatoid arthritis-associated interstitial lung disease. *Chest*, 2005, 127 (6), 2019–2027.
17. Tansey D, Wells A, Colby T. et al. Variations in histological patterns of interstitial pneumonia between connective tissue disorders and their relationship to prognosis. *Histopathology*, 2004, 44 (6), 585–596.
18. Bongartz T, Nannini C, Medina-Velasquez Y. et al. Incidence and mortality of interstitial lung disease in rheumatoid arthritis – a population-based study. *Arthritis Rheum.*, 2010, 62 (6), 1583–1591.
19. Tanaka N, Kim J, Newell J. et al. Rheumatoid arthritis-related lung diseases: CT findings. *Radiology*, 2004, 232 (1), 81–91.
20. Akira M, Sakatani M, Hara H. Thin-section CT findings in rheumatoid arthritis-associated lung disease: CT patterns and their courses. *J. Comp. Assisted Tomography*, 1999, 23 (6), 941–948.

Полный список литературы находится в редакции

Впервые опубликовано в журнале «Клиническая фармакология и терапия», 22 (1), 2013, стр. 55–61.

Комбинация сартана и антагониста кальция – новые горизонты в лечении артериальной гипертензии



Барбараш О.Л.^{1,2}, Зверева Т.Н.^{1,2}

¹ФГБУ Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний СО РАМН, г. Кемерово

²ГБОУ ВПО Кемеровская государственная медицинская академия Минздрава России, г. Кемерово

Ежегодно в мире от болезней системы кровообращения (БСК) умирают 17,5 млн. человек [13]. По данным Росстата, в 2012 г. в России эта цифра составила 761,3 человека на 100 тыс. населения. Среди БСК лидирующее место занимают ишемическая болезнь сердца (ИБС) – 49,3% и цереброваскулярные заболевания – 35,3%, в основном мозговые инсульты, на долю которых приходится 84,6% всех смертей и 23,9% всех потерь вследствие нетрудоспособности населения России [6].

В последние годы имеет место тенденция к снижению данного показателя. Важнейшим результатом явилось снижение смертности лиц трудоспособного возраста, отмеченное с 2006 г. По сравнению с 2005 в 2011 г. число смертей снизилось на 30,4%. Однако эти цифры еще далеки от цели, которую поставил президент России по снижению показателя смертности от БСК: к 2018 г. он должен достичь 649,4 на 100 тыс. населения [30].

В современном обществе основной «питательной средой» для БСК является артериальная гипертензия (АГ), распространенность которой чрезвычайно велика в нашей стране. Если в 2002 г. было официально зарегистрировано только 6,2 млн. больных АГ, то в результате активного выявления в период с 2002 по 2011 г. более чем у 8 млн. лиц была впервые диагностирована АГ [7]. Однако до сих пор существуют проблемы эффективной оценки у данной категории пациентов индивидуального сердечно-сосудистого риска и достижения целевых по-

казателей по коррекции основных факторов риска. Так, до настоящего времени в России доля больных АГ, у которых был достигнут и поддерживался уровень артериального давления (АД), не превышает 25%. Вместе с тем анализ причин развития сердечно-сосудистых и цереброваскулярных заболеваний, проведенный в США, выявил, что у 69% пациентов, впервые перенесших инфаркт миокарда, 77% с сердечной недостаточностью и 77% пациентов с инсультом в анамнезе присутствовала неконтролируемая АГ.

Опыт большинства развитых стран показал, что наиболее выгодной в отношении снижения смертности от БСК является борьба с факторами риска, в том числе и АГ, определяя более 50% успеха в снижении смертности [13]. Вот почему борьба с АГ является приоритетной программой в России.

Последние годы щедры на появление новых фактов доказательной медицины, демонстрирующих современные подходы к диагностике, оценке риска и лечению пациентов

с АГ. Ревизии и обновлению подвергнуты вопросы, определяющие оценку общего риска развития сердечно-сосудистых заболеваний и сердечно-сосудистых осложнений (ССО), критерии начала терапии и целевые значения АД, стратегию выбора антигипертензивной терапии. Обсуждению этих проблем посвящено большое количество публикаций последнего года в российских и зарубежных изданиях [3, 4, 15]. До сих пор сохраняет актуальность выбор оптимальной комбинации антигипертензивной терапии с позиции эффективности и безопасности. В новых версиях Рекомендаций [11] не ставится под сомнение польза комбинированной терапии, но активно обсуждаются вопросы, всегда ли ей должна предшествовать монотерапия, и может ли быть комбинированная терапия начальной тактикой лечения пациента. Недостатком использования этой тактики является вероятность применения неэффективного или ненужного препарата. Начало терапии с комбинации двух

препаратов возможно при значительно повышенном АД или риске развития ССО.

Контроль АД и достижение его целевых значений являются наиболее важными проблемами управления АГ и редко могут быть достигнуты посредством одного препарата. Данные российских исследований [1] свидетельствуют о том, что более чем у 50% амбулаторных пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями АГ сочетается с ИБС и проявлениями хронической сердечной недостаточности, у 20% имеет место сахарный диабет (СД), более 90% пациентов сочетают АГ с гиперхолестеринемией, а около 10% – с избыточной массой тела. Указанные факты свидетельствуют о высоком сердечно-сосудистом риске российских пациентов. Низкий контроль АГ, свойственный в том числе и российским пациентам, по мнению экспертов, связан не только с увлечением монотерапией, инертностью врачей в отношении изменения терапии при отсутствии эффекта, низкой приверженностью лечению самих пациентов, но также с использованием нерациональных комбинаций антигипертензивных препаратов.

Выбор препаратов для комбинации определяется их способностью не только усиливать гипотензивный и органопротекторный эффект за счет разных механизмов действия, но и уменьшать риск развития побочных эффектов. Кроме того, при выборе комбинации препаратов следует руководствоваться и конкретной клинической ситуацией, в частности, наличием у пациента перенесенного ранее инфаркта миокарда, цереброваскулярного события, метаболических факторов риска, таких как нарушения углеводного и липидного обмена [11].

В последние годы одной из перспективных и эффективных считается комбинация препаратов, блокирующих ренин-ангиотензин-альдостероновую систему, и антагонистов медленных кальциевых каналов. Примером таких комбинаций может быть сочетание лизинаприла с амлодипином, эналаприла с лерканидипином, телмисартана с амлодипином. Интерес к ним свя-

зан прежде всего с высокой эффективностью в отношении снижения АД, высокой органопротекцией и хорошей переносимостью. Кроме того, использование такой комбинации позволяет улучшить приверженность пациента терапии и, соответственно, исходы заболевания. Поощряется применение фиксированных комбинаций двух препаратов, поскольку уменьшается количество принимаемых таблеток в день, и за счет этого повышается приверженность пациента лечению, а значит, более эффективно снижаются АД и сердечно-сосудистый риск. Как для пациента, так и для общества это финансово более выгодно [11].

Однако у каждой такой комбинации препаратов есть свой «портрет». В настоящее время мы активно осваиваем новую фиксированную комбинацию блокатора рецептора ангиотензина II (АТ II) телмисартана и антагониста кальция амлодипина (препарат Твинста®). Опыт использования этих препаратов как в монотерапии, так и в сочетании в качестве свободной комбинации – достаточен.

Комбинация телмисартана и амлодипина

Характеризуя телмисартан и амлодипин, следует напомнить, что в сочетании они снижают АД взаимодополняющими, синергичными механизмами.

Телмисартан имеет дифенил-тетразольные и имидазольные группы, как и все другие сартаны, однако очень избирателен в отношении рецепторов АТ 1-го типа (АТ1-рецепторов), блокируя патологические эффекты АТ II (вазоконстрицию, активацию протеинкиназы C, NADPH-оксидаз, передачу и активацию транскрипционного каскада, выделение катехоламинов из надпочечников, секрецию альдостерона и пролиферацию клеток) [20]. Кроме того, важным свойством препарата в больших дозах является его способность выступать в качестве частичного агониста пероксисомальных g-рецепторов (PPAR-g-рецепторов), играющих важную роль в регуляции метабо-

лизма углеводов и процессах атерогенеза [21]. Эффекты этого выражены в увеличении чувствительности тканей к инсулину, уменьшении триглицеридов и снижении риска развития атеросклероза. Помимо этого, активация PPAR-g-рецептора оказывает дополнительный антигипертензивный эффект, связанный с периферической вазодилатацией. Дигидропиридиновый антагонист кальция амлодипин реализует свой гипотензивный эффект за счет соединения с трансмембранными участками кальциевых каналов в кардиомиоцитах и гладкомышечных клетках, угнетая вход кальция, взаимодействие актина и миозина, снижая сократимость мышц [19]. Это дает эффект вазодилатации, снижения периферического сопротивления и АД. Таким образом, телмисартан и амлодипин имеют разные дополняющие друг друга механизмы снижения АД.

Упомянутые механизмы обеспечивают и ряд плеiotропных свойств препаратов, реализующихся в органопротективных эффектах. Результаты проведенных рандомизированных клинических исследований доказали позитивное влияние сартанов на эндотелиальную дисфункцию, систему антиоксидантной защиты, функцию тромбоцитов, ремоделирование левого желудочка, концентрацию мочевой кислоты [31]. Наибольший интерес и внимание привлекает возможность телмисартана уменьшать уровень инсулина в сыворотке и снижать проявления инсулинорезистентности, не связанные с адипонектиновым механизмом. Ряд исследований продемонстрировал способность телмисартана усиливать эндотелийзависимую вазодилатацию. Этот эффект препарата проявлялся в большей степени, чем у валсартана, при отсутствии различий в степени снижения АД [27]. В отличие от валсартана телмисартан дозозависимо повышает проницаемость эндотелия за счет подавляющего действия на ZO-1 (белковый комплекс запирающей зоны), отвечающего за формирование и стабилизацию прочных соединений эндотелиоцитов. Такой

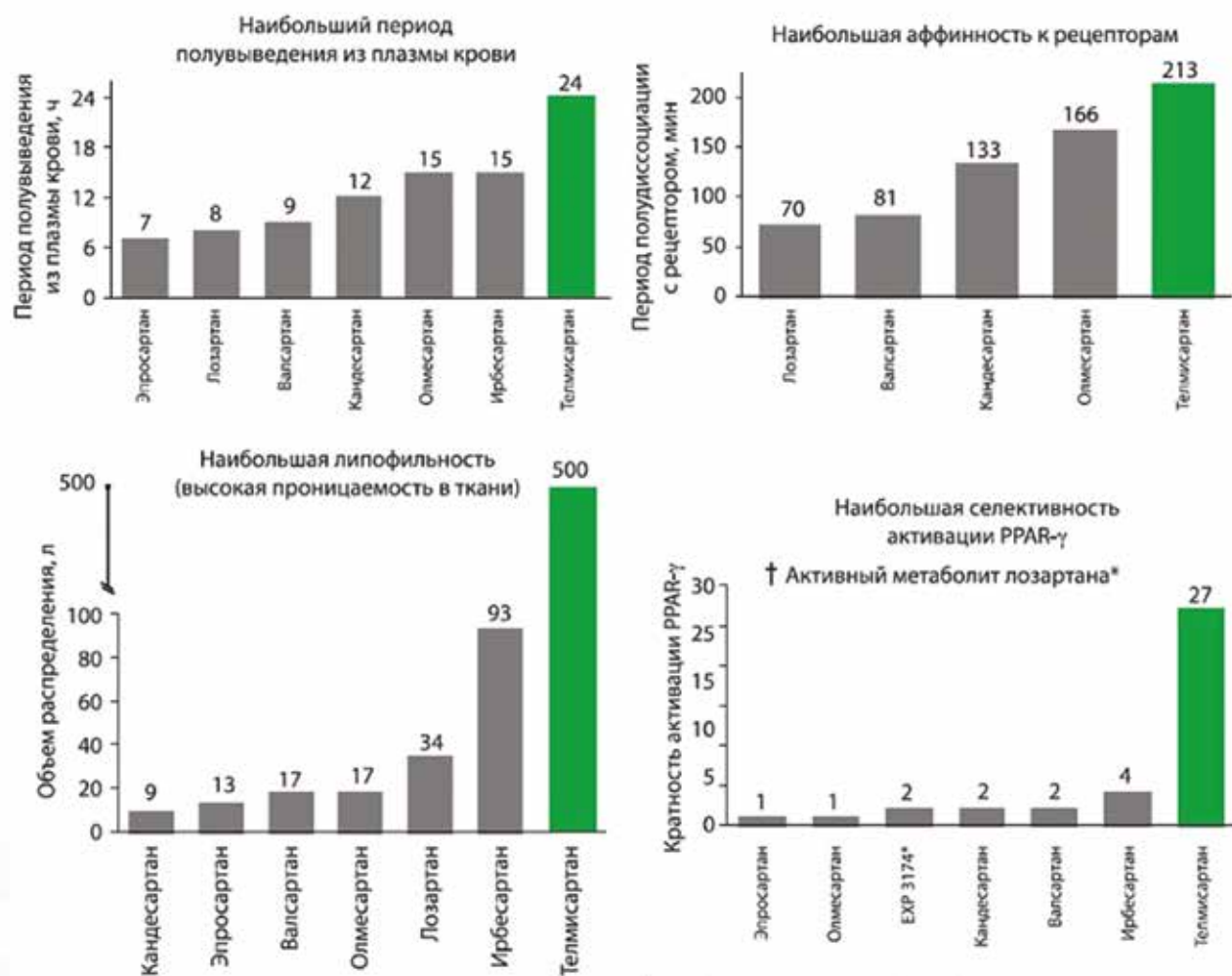
эффект, по-видимому, обусловлен не зависящими от АГ II механизмами. Результаты исследования TRANSEND доказали наличие у телмисартана истинных антидиабетических свойств. В эксперименте доказано также наличие у препарата эффекта снижения агрегации тромбоцитов [24].

Для амлодипина продемонстрировано также изобилие вазопротекторных свойств: стимуляция активности эндотелиальной синтазы и продукции оксида азота (NO) – главного вазодилатора, препятствующего тоническому сокращению сосудов. Известна способность амлодипина тормозить процессы ремоделирования и оказывать выраженный вазопротективный эффект, что проявляется в снижении жесткости сосудистой стенки. Увеличение продолжительности полу-

распада NO на фоне амлодипина тормозит процесс пролиферации в сосудистой стенке, что предотвращает цитокинопосредованный апоптоз. Доказанный антиагрегационный механизм действия амлодипина связан с его способностью замедлять агрегацию тромбоцитов в крови, угнетать синтез тромбоксана A₂, стимулировать высвобождение простаглицлина и NO. Необходимо напомнить и о способности амлодипина нормализовать инсулиновый ответ на нагрузку глюкозой у инсулинорезистентных пациентов с АГ, он нейтрален в отношении обмена мочевой кислоты и метаболизма липидов. Указанные эффекты реализуются и в антиатеросклеротическом действии препарата [29]. Приведенные данные демонстрируют уникальный взаимодополняющий комплекс органи-

протективных эффектов, наиболее важных для пациентов с проявлениями углеводного и липидного обмена.

Итогом эффективного управления сердечно-сосудистым риском, доказанным в ряде крупных рандомизированных исследований телмисартана, стал уникальный для сартанов спектр показаний: использование у пациентов с сердечно-сосудистой патологией атеротромботического генеза (имеющих в анамнезе ИБС, инсульт или заболевания периферических сосудов), а также при наличии СД с документированным поражением органов-мишеней [10, 25]. Широка ниша использования и амлодипина, современного эффективного антигипертензивного и антиангинального препарата с многофункциональными свойствами, главное



Benson et al. Hypertension 2004; 43: 993–1002; Burnier, Brunner. Lancet 2000; 355: 637–45; Brunner. J Hum Hypertens 2002; 16 (Suppl. 2): S13–6; Kakuta et al. Int J Clin Pharmacol Res 2005; 25: 41–6; Wiene et al. Br J Pharmacol 1993; 110: 245–52; Song, White. Formulary 2001; 36: 487–99; Asmar. Int J Clin Pract 2006; 60: 315–20; Israili. J Hum Hypertens 2000; 14 (Suppl. 1): S73–S86.

Рисунок 1. Фармакологический профиль телмисартана

из которых – предупреждение развития и прогресса атеросклероза и риска серьезных ССО [2].

Телмисартан и амлодипин имеют разные фармакокинетический профиль, скорость всасывания, объем распределения и метаболизм. Среди всех сартанов телмисартан наиболее липофилен, у него наибольший период полувыведения и аффинность к АТ1-рецепторам, наибольшая область распределения (рис. 1) [32]. Биодоступность телмисартана – 45–50%, амлодипина – 64–90%, что указывает на предсказуемую эффективность препаратов. Как амлодипин, так и телмисартан сильно связываются с белками плазмы (93 и 99% соответственно). Стабильный уровень в крови телмисартана достигается к 5–7-му [26], амлодипина – к 7–8-му дню их приема [18]. Препараты характеризуются сверхдлительным, превышающим 24 ч., периодом действия: у амлодипина период полувыведения равен 35–50 ч. вследствие медленной скорости его биотрансформации в печени, у телмисартана – более 20 ч. Телмисартан не подвергается значительному первичному метаболизму, 98% его удаляется с желчью, калом, а остальные глюкуронируются.

Амлодипин превращается в печени в неактивный метаболит – в этом виде удаляется около 60% препарата, 10% удаляется с мочой. Учитывая высокую частоту почечной дисфункции у пациентов с АГ, эти свойства препаратов важны с позиции малого изменения фармакокинетики при поражении почек. Эти препараты отличаются высокой липофильностью, что способствует проникновению их в ткани и реализации органопротекторных, в том числе антиатеросклеротического, эффектов [10].

Клиническая практика показывает, что ни один из вариантов антигипертензивной терапии не является идеальным с точки зрения возможности избежать побочных эффектов. С этой позиции сартаны – наиболее безопасные препараты среди антигипертензивных средств. Фиксированная комбинация сартана и амлодипина обеспечивает и нейтрализацию известного побочного эффекта антагонистов кальция – отеков. Этиология обусловленных применением амлодипина отеков связана со снижением резистентности артериол, что не компенсируется эффектами со стороны венозного русла. В итоге происходят повышение гидростатического давления в прекапиллярном русле и протекание жидкости в интерстиций. Телмисартан, обладающий эффектом венодилатации, способствует снижению венозной гипертензии и тем самым препятствует развитию отеков.

В 8-недельном исследовании Т. Littlejohn оценивалась эффективность комбинированной терапии телмисартана (дозы: 0; 20; 40 или 80 мг) с амлодипином (дозы: 0; 2,5; 5 или 10 мг)

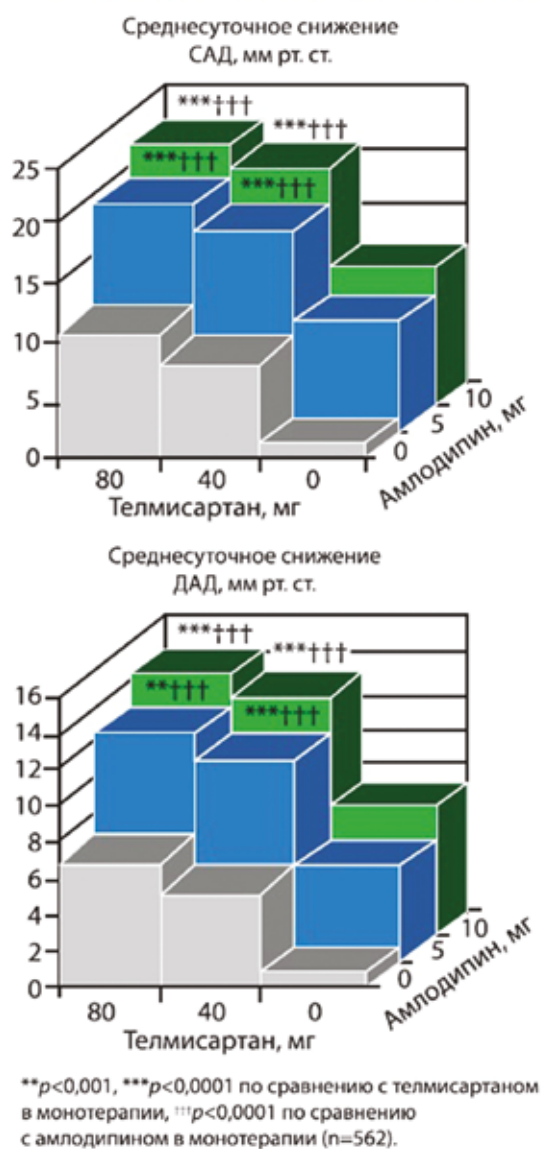


Рисунок 2. Фиксированная комбинация телмисартана и амлодипина обеспечивала стойкий дозозависимый ответ по результатам суточного амбулаторного мониторинга АД [34]

по сравнению с монотерапией этими препаратами у пациентов с АГ 1–2-й степени (исходное значение ДАД > 100 мм рт.ст.).

В результате было продемонстрировано достоверно большее снижение АД (ср. САД/ДАД – 26,5/–21 мм рт.ст.) на комбинации телмисартана 80 мг и амлодипина 10 мг по сравнению с монотерапией данными препаратами. Контроль ДАД (<90 мм рт.ст.) к концу исследования составил 85% в исследуемой группе [33].

Аналогичные результаты

были получены в исследовании W. White у пациентов с АГ 1–2-й степени, где среднее снижение суточного АД составило –22,4/–14,6 мм рт.ст. на комбинированной терапии телмисартаном 80 мг и амлодипином 10 мг по сравнению с монотерапией амлодипином 10 мг (–11,9/–6,9 мм рт.ст.) и телмисартаном 80 мг (–11,0/–6,9) ($p < 0,0001$ для каждого сравнения); рис. 2 [34]. На сегодняшний день отсутствуют исследования, сравнивающие комбинацию телмисартан + амлодипин с другими

препаратами в фиксированных комбинациях. Однако известно, что у пациентов, не достигавших целевого АД после 2 мес. лечения 5 мг амлодипина в сочетании с 80 мг валсартана или 8 мг кандесартана, замена сартана на телмисартан в дозе 40 мг позволила добиться дополнительного снижения АД к 4, 8 и 12-й неделе лечения [8]. Подобные данные были продемонстрированы и у категории пожилых пациентов с АГ: замена валсартана 80 мг или кандесартана 8 мг, принимаемых в сочетании с 5 мг амлодипина, на 40 мг телмисартана дала значительное снижение утреннего и вечернего САД и ДАД к 12-й неделе лечения и значительно увеличила концентрацию адипонектина, демонстрируя положительный кардиометаболический эффект [9].

Использование комбинации телмисартана и амлодипина имеет особые преимущества у пациентов с СД и метаболическим синдромом. У пациентов с АГ и диабетической микроальбуминурией комбинация телмисартана и амлодипина помимо АД снижала экскрецию альбумина с мочой [12]. В многоцентровом исследовании, проведенном в Китае и включившем 13 542 пациента высокого сердечно-сосудистого риска, длительное лечение телмисартаном и амлодипином продемонстрировало эффективность и безопасность [16]. В другом исследовании, включившем пациентов с АГ и СД при отсутствии адекватного контроля АД на фоне монотерапии амлоди-

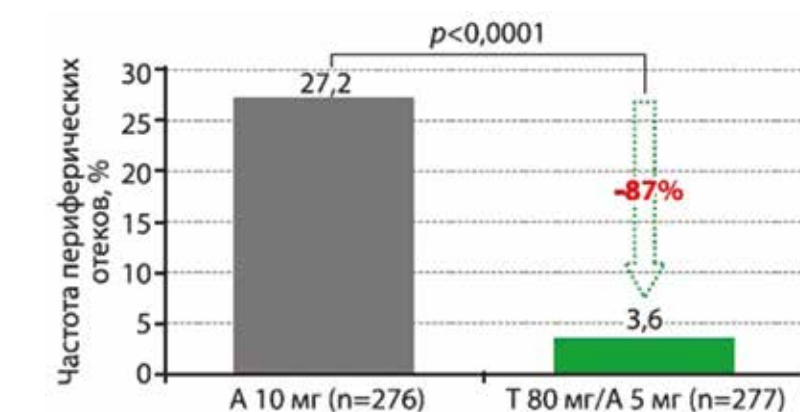


Рисунок 3. Фиксированная комбинация телмисартана и амлодипина переносится лучше, чем амлодипин в дозе 10 мг, у пациентов, не достигших целевого АД на фоне терапии амлодипином в дозе 5 мг [35]

пином, применение фиксированной комбинации телмисартана и амлодипина сопровождалось дополнительным снижением АД и повысило число пациентов с достигнутыми целевыми значениями [14]. Фиксированная комбинация сартанов и амлодипина предпочтительна и в отношении снижения риска развития СД у пациентов с АГ [25].

Фиксированная комбинация телмисартана и амлодипина продемонстрировала и безупречный профиль безопасности. Этот факт особенно актуален для пациентов с СД и метаболическим синдромом, так как телмисартан и амлодипин не ухудшают метаболический профиль. Неблагоприятные эффекты при лечении развивались с такой же частотой, что и в группах плацебо. Чаще всего в качестве побочного эффекта регистрировали отеки: у 18% пациен-

тов в группе амлодипина 10 мг и у 11% – в группе T80/A10. Однако при дозе амлодипина 5 мг частота развития отеков в комбинации с телмисартаном составляла для 40 и 80 мг телмисартана 2,4 и 2,8% соответственно. Во всех исследованиях частота отмены препарата, связанной с развитием побочных эффектов, не превышала 2% [35] (рис. 3). Таким образом, использование фиксированной комбинации телмисартана и амлодипина имеет больше преимуществ в лечении пациентов с АГ, чем монотерапия на всех стадиях заболевания (в том числе при наличии сопутствующих СД, ожирения), и может быть использована уже в качестве стартовой терапии. Эти преимущества проявляются не только в большей эффективности снижения АД, но и в метаболической нейтральности, а также в меньшей частоте развития других побочных явлений.

Список литературы

1. Бойцов С.А., Якушин С.С., Марцевич С.Ю. и др. Амбулаторно-поликлинический регистр кардиоваскулярных заболеваний РЕКВАЗА. Рацион. фармакотерапия в кардиологии. 2013; 7, 9 (1):4–14.
2. Бубнова М.Г. Амлодипин в лечении сердечно-сосудистой патологии: доказанные антигипертензивный и антиатеросклеротический эффекты. Cons. Med. 2011; 13 (10):95–9.
3. Гиляревский С.Р. Поиск универсальной комбинированной антигипертензивной терапии в условиях ограниченных данных о сравнительной эффективности антигипертензивных средств. Рацион. фармакотерапия в кардиологии. 2013; 9 (6):664–77.
4. Кабалава Ж.Д., Котовская Ю.В. Европейские рекомендации по артериальной гипертензии 2013 года: неизменное, новое, нерешенное. Кардиология. 2013; 12:83–95.
5. Козиолова Н.А., Шатунова И.М. Стратегия, тактические подходы и выбор комбинированной терапии в лечении больных артериальной гипертензией. Кардиология. 2013; 10:71–81.
6. Оганов Р.Г., Масленникова Г.Я. Демографические тенденции в российской федерации: вклад болезней системы кровообращения. Кардиоваск. терапия и профилактика. 2012; 11 (1):5–10.
7. Чазова И.Е., Ощепкова Е.В. Итоги реализации Федеральной целевой программы по профилактике и лечению артериальной гипертензии в России в 2002–2012 гг. Вестн. РАМН. 2013; 2:4–11.

8. Bekki H., Yamamoto P., Sone M. et al. Efficacy of combination therapy with telmisartan plus amlodipin in patient with poorly controlled hypertension. *Oxid Med Cell Long* 2010; 3 (5):342–6.
9. Bekki H., Yamamoto P., Sone M. et al. Beneficial cardiometabolic action of telmisartan plus amlodipin therapy in elderly patient with poorly controlled hypertension. *Clin Cardiol* 2011; 34 (4):261–5.
10. Billecke S.S., Marcovitz P.A. Long-term safety and efficacy of telmisartan/amlodipine single pill combination in the treatment of hypertensor. *Vasc Health Risk Manag* 2013; 9:95–104.
11. ESH/ESC Tasc force for the managerment of arterial hypertension. 2013 practice guidelines for the management of arterial hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and the European Society of Cardiology (ESC). *J Hypertens* 2013; 31:1925–38.
12. Fogari R., Derosa G., Zoppi A. et al. Effect of telmisartan-amlodipine combination at different doses on urinary albumin excretion in hypertensive diabetic patient with microalbuminuria. *Am J Hypertens* 2007; 20 (4):417–22.
13. Go A.S., Mozaffarian D., Roger V.L. et al. Heart disease and Stroke statistics-2012 update: a report from the American Heart Association. *Circulation* 2013; 127: e6–e245.
14. Guthrie R.M., Dahlof B., Jamerson K.A. et al. Efficacy and tolerability of telmisartan plus amlodipine in added-risk hypertensive patient. *Curr Med Res Opin* 2011; 27 (10):1995–2008.
15. James P.A., Oparil S., Carter B.L. et al. Evidence-Based Guideline for the management of high blood pressure in adults. Report from the panel members appointed to the eighth joint national committee. *JAMA* 2014; doi:10.1001/jama.2013.2844
16. Ma L., Wang W., Zhao Y. et al. Combination of amlodipine plus angiotensin receptor blocker of diuretics in high-risk hypertensive patient: a 96-week efficacy and safety study. *Am J Cardiovasc Drugs* 2012; 12 (2):137–42.
17. Mallat S.G. What is a preferred angiotensin II receptor blocker-based combination therapy for blood pressure control in hypertensive patients with diabetic and non-diabetic renal impairment? *Cardiovasc Diabetology* 2012; 11:32.
18. Meredith P.A., Elliott H.L. Clinical pharmacokinetics of amlodipine. *Clin Pharmacokinet* 1992; 22 (1):22–31.
19. Messerli F.H. Evolution of calcium antagonists: past, present and future. *Clin Cardiol* 2003; 26 (Suppl. 2):1112–6.
20. Miura S., Karnia S.S., Saku K. Review: angiotensin II type I receptor blockers: class effects versus molecular effects. *J Renin Angiotensin Aldosterone Syst* 2011; 12 (1):1–7.
21. Mori H., Okada Y., Arao T. et al. Telmisartan at 80 mg/day increases high-molecular-weight adiponectin levels and improves insulinresistance in diabetic patients. *Adv Ther* 2012; 29 (7):635–44.
22. Neldam S., Edwards C., Lang M., Jones R. Long-term tolerability and efficacy of single-pill combinations of telmisartan 40–80 mg plus amlodipine 5 or 10 mg in patients whose blood pressure was not initially controlled by amlodipine 5–10 mg: Open-label long-term follow-ups of the TEAMSTA-5 and TEAMSTA-10 studies. *Curr Ther Res Clin Exp* 2012; 73 (1–2):65–84.
23. Pitt B., Buington R.P., Fuberg C.L. et al. Effect of amlodipine on the progression of atherosclerosis and the occurrence of clinical events. PREVENT Investigators. *Circulation* 2000; 102:1503–10.
24. Ripley T.R., Harrison D. The power to TRANSCEND. *Lancet* 2008; DOI: 10.1016/S0140-6736(08)61243-X. Available at: www.thelancet.com.
25. Segura J., Ruilope L.M. A review of the benefits of early treatment initiation with single-pill combinations of telmisartan with amlodipine or hydrochlorothiazide. *Vasc Health Risk Manag* 2013; 9:521–8.
26. Stanger J., Su C., Roth W. Pharmacokinetics of orally and intervenously administered telmisartan in healthy young and elderly volunteers and in hypertensive patient. *J Int Med Res* 2000; 28 (4):149–67.
27. Tomiyama H., Yamatada J., Koji Y. et al. Effect of telmisartan on forearm postischemic hyperemia and serum asymmetric dimethylarginine levels. *Am J Hypertens* 2007; 20:1305–11.
28. Verdecchia P., Angeli F., Mazzotta G. et al. The renin angiotensin system in the development of cardiovascular diseases: role of aliskiren in risk reduction. *Vasc Health Risk Manag* 2008; 4 (5):971–81.
29. Zhang X., Kichuk M.R., Mital S. et al. Amlodipine promotes kininmediated nitric oxide production in coronary vacrovessels of falling human hearts. *Am J Cardiol* 1999; 84:271–331.
30. Совершенствование системы оказания медицинской помощи больным сердечно-сосудистыми заболеваниями в Российской Федерации. 2014; old.rosminzdrav.ru/health/cardiovascular/97/YakovlevaTV-2.ppt
31. Мунгер М.А. Терапия блокаторами рецепторов ангиотензина и кардиоваскулярная протекция. Современная доказательная база и перспективы развития. Кардиоваск. терапия и профилактика. 2011; 10 (7):93–104.
32. Benson et al. Identification of Telmisartan as a Unique Angiotensin II Receptor Antagonist With Selective PPAR γ -Modulating Activity. *Hypertension* 2004; 43:993–1002.
33. Thomas W. Littlejohn et al Original Research: Telmisartan Plus Amlodipine in Patients with Moderate or Severe Hypertension: Results from a Subgroup Analysis of a Randomized, Placebo-Controlled, Parallel-Group, 4×4 Factorial Study. *Postgraduate Medicine*. 2009; 121 (2):5–14.
34. White W.B., Littlejohn T.W., Majul C.R. et al. Effects of telmisartan and amlodipine in combination on ambulatory blood pressure in stages 1–2 hypertension. *Blood Press Monit* 2010 Aug; 15 (4):205–12.
35. Neldam S., Margreet L., Russell J. Telmisartan and Amlodipine Single-Pill Combinations vs Amlodipine Monotherapy for Superior Blood Pressure Lowering and Improved Tolerability in Patients With Uncontrolled Hypertension: Results of the TEAMSTA-5 Study. *J Clin Hypertens (Greenwich)* 2011; 13: 459–66.

Впервые опубликовано в журнале «Consilium medicum», Том 16, №5, 2014 г., стр. 5–10.

Проблемы применения антитромбоцитарной терапии в кардиологии



Гарькина С.В.¹, Дупляков Д.В.^{1,2}, Павлова Т.В.²

¹ГУЗ «Самарский областной клинический кардиологический диспансер», г. Самара

²ГБОУ ВПО «Самарский государственный медицинский университет Росздрава», г. Самара

В статье приведен и обобщен ряд положительных результатов клинических исследований применения двойной антиагрегантной терапии (ацетилсалициловая кислота + клопидогрел) в профилактике сердечно-сосудистых заболеваний. Показано, что повысить доступность этого вида терапии в реальной клинической практике может позволить применение качественных генерических препаратов клопидогрела (Плагрил, Dr. Reddy's).

Антитромбоцитарная терапия на сегодняшний день является важнейшим звеном первичной и вторичной профилактики сердечно-сосудистых заболеваний. Один из наиболее изученных препаратов для антиагрегантной терапии с доказанной клинической эффективностью – ацетилсалициловая кислота (АСК). Во многих клинических исследованиях убедительно показано, что у больных с нестабильной стенокардией, острым инфарктом миокарда (ИМ) или у лиц, перенесших ИМ, препарат снижает частоту возникновения новых смертельных и несмертельных коронарных эпизодов [1–3]. Антитромбоцитарная терапия (АТТ) – одно из наиболее активно развивающихся направлений фармакотерапии в кардиологии. В последние годы появляются новые стандарты лечения пациентов с высоким риском тромбоза: им назначается двойная антиагрегантная терапия, включающая как препарат ацетилсалициловой кислоты, так и тиаенопиридин (клопидогрел).

Отметим, что в настоящее время клопидогрел успешно применяется в лечении пациентов с

клиническими проявлениями коронарного атеросклероза, в том числе при развитии острых тромботических осложнений. Механизм действия препарата отличается от влияния «классического» антиагреганта – АСК, антитромботический эффект которой ограничивается ингибированием продукции тромбоксана А₂ при отсутствии воздействия на агрегацию тромбоцитов, индуцируемую другими факторами (в частности, аденозиндифосфатом (АДФ) и коллагеном) [4]. Клопидогрел, будучи препаратом группы тиаенопиридинов, действует на P2Y₁₂-рецепторы тромбоцитов, селективно подавляя их связывание с АДФ и препятствуя активации гликопротеинового рецепторного комплекса IIb/IIIa. Соответственно, тромбоциты, подвергшиеся воздействию клопидогрела, становятся невосприимчивыми к стимуляции АДФ, что необратимо подавляет их агрегационную способность в течение всего срока их жизни (7–10 дней) [5].

Доказательства эффективности двойной антиагрегантной терапии были получены, в частности,

в ходе исследования COMMIT (ClopIdogrel and Metoprolol in Myocardial Infarction Trial), где на примере более 45 000 больных с острым ИМ показано значительное снижение смертности и риска развития осложнений [6]. Частота использования клопидогрела увеличилась после публикации результатов испытаний CLARITY-TIMI (ClopIdogrel as Adjunctive Reperfusion therapy-Thrombolysis in Myocardial Infarction), подтвердившего безопасность применения препарата дополнительно к реперфузионной терапии в остром периоде ИМ [7].

В дальнейшем результаты исследования CURE (ClopIdogrel in Unstable angina to prevent Recurrent ischemic Events) с участием 12 562 пациентов с острым коронарным синдромом (ОКС) без подъема сегмента ST продемонстрировали значительное преимущество двойной антитромбоцитарной терапии в сравнении с изолированным назначением АСК. Относительное снижение риска ИМ, инсульта или смерти от сердечно-сосудистых причин достигало 20%, причем

эффект клопидогрела проявлялся через несколько часов после приема препарата и оставался практически постоянным в течение всего периода наблюдения, составившего в среднем 9 месяцев [8].

В настоящее время принципы антитромботической терапии у больных, перенесших инфаркт миокарда, регламентированы рекомендациями ведущих профессиональных кардиологических сообществ. Согласно этим документам, аспирин должен назначаться на неограниченный период, а клопидогрел – в течение 12 месяцев. Кроме того, двойная антиагрегантная терапия показана всем больным с ОКС вне зависимости от того, реализовался ли он в инфаркт миокарда или нет, а также пациентам, перенесшим ангиопластику с установкой любого типа стента [4, 5, 9–13].

В современной интервенционной кардиологии эра использования клопидогрела началась после публикации результатов рандомизированного исследования CLASSICS (ClopIdogrel ASpirin Stent International Cooperative Study), где были получены доказательства лучшей переносимости клопидогрела в сравнении с тиклопидином в дополнение к АСК при коронарном стентировании и показана возможность безопасного использования нагрузочной дозы препарата [14]. Это позволило сделать вывод о целесообразности замены тиклопидина на клопидогрел в комбинации «аспирин + тиенопирдин», применяемой для профилактики острых тромбозов стентов.

После окончания исследования PCI-CURE были определены показания к применению клопидогрела у больных ОКС без подъема сегмента ST, которым выполнялись процедуры чрескожных коронарных вмешательств (ЧКВ). Проспективный анализ показал снижение числа случаев развития ИМ и смерти от сердечно-сосудистых причин на фоне комбинированной антитромбоцитарной терапии, включающей клопидогрел,

более чем на 31% по сравнению с группой, получавшей монотерапию АСК. В то же время у больных, рандомизированных в группу комбинированной терапии клопидогрелом + АСК, в период до выполнения ЧКВ регистрировалось достоверно меньшее число таких событий, как сумма ИМ и случаев рефрактерной ишемии миокарда, и ИМ отдельно (на 24% и 32%, $p=0,008$ и $0,04$ соответственно) [15]. Эффективность и безопасность подобной тактики продемонстрирована еще в клиническом исследовании CREDO (ClopIdogrel for the Reduction of Events During Observation), в котором было достигнуто достоверное уменьшение риска неблагоприятных сердечно-сосудистых событий на фоне приема нагрузочных дозировок препаратов (300 мг клопидогрела и 325 мг АСК) в среднем за 6 часов до выполнения ЧКВ с последующей длительной двухкомпонентной АТТ в течение не менее 1 года [16]. В последнее время разрабатываются более агрессивные схемы медикаментозной терапии пациентов с ОКС с использованием мощных пероральных антитромбоцитарных препаратов, включая прасутрел, тикагрелор, кангрелор и др. Однако более выраженное ингибирование тромбоцитарной активности сопровождается значимым увеличением частоты геморрагических осложнений [17, 18], что во многом ограничивает их рутинное применение.

Все большее значение на современном этапе приобретает проблема резистентности к антитромбоцитарным препаратам, следствием которой является ослабление их эффективности. Следует напомнить, что клопидогрел фармакологически неактивен. Образование его активного метаболита, который в дальнейшем связывается с тромбоцитарными P2Y₁₂ аденозиновыми рецепторами, происходит в гепатоцитах при участии различных печеночных изоферментов микросомального окисления (главным образом – цитохрома CYP2C19) [19]. Таким

образом, интенсивность ответа на терапию клопидогрелом может варьировать у разных пациентов, что связано как с особенностями всасывания препарата, так и с различиями метаболизма, превращения пролекарства в активный метаболит. Возможным подходом к лечению пациентов с низким ответом на антиагрегантную терапию является эскалация поддерживающей дозы клопидогрела до 150 мг в сутки на фоне постоянного мониторингирования агрегационной функции тромбоцитов. Однако подобная практика имеет некоторые ограничения, поскольку на данный момент неизвестны лабораторные показатели, позволяющие достоверно определить достаточный ответ на терапию. Как показали недавно проведенные исследования, генетический полиморфизм изофермента CYP2C19 может в определенной степени влиять на эффективность клопидогрела, однако выраженность такого влияния и его клиническое значение требуют дальнейшего изучения [20–22].

Согласно рекомендациям ведущих профессиональных кардиологических сообществ, аспирин должен назначаться на неограниченный период, а клопидогрел – в течение 12 месяцев. Двойная антиагрегантная терапия показана всем больным с острым коронарным синдромом, а также пациентам, перенесшим ангиопластику с установкой любого типа стента.

Довольно часто причиной несоблюдения рекомендуемого режима приема клопидогрела является потенциальная вероятность увеличения риска геморрагических осложнений, прежде всего гастроинтестинальных кровотечений. Тем не менее, достаточно большое число исследований показало безопасность длительной АТТ с применением клопидогрела у различных групп пациентов. Так, в исследовании CAPRIE (ClopIdogrel versus Aspirin in Patients at Risk of Ischemic Events) частота развития желудочно-кишечных кровотечений у боль-

ных, получавших клопидогрел, была статистически значимо ниже, чем у больных, принимавших АСК (1,99% по сравнению с 2,66%) [23]. Противоречивые результаты получены в исследовании CURRENT-OASIS (Clopidogrel and aspirin optimal dose Usage to Reduce Recurrent Events / Optimal Antiplatelet Strategy for InterventionS). Комбинированная первичная конечная точка (смерть от сердечно-сосудистого заболевания, инфаркт миокарда или инсульт через 30 дней) для всей популяции при высокодозированном и стандартном режимах клопидогрела не достигла статистически достоверных различий, однако в подгруппе стентированных пациентов анализ показал улучшение прогноза на фоне высоких дозировок клопидогрела. Важно, что подобный режим терапии не приводил к увеличению частоты развития серьезных, в том числе фатальных, кровотечений по оценочной шкале TIMI (Thrombolysis In Myocardial Infarction) [24]. Сравнительная безопасность длительного приема тииенопиридинов оценивалась в работе J. Hallas и соавт. (2006), где относительный риск развития кровотечения из верхних отделов ЖКТ при монотерапии клопидогрелом не различался по сравнению с группой, не получавшей антитромбоцитарного лечения [25]. В уже упоминавшемся контролируемом исследовании PCI-CURE после месяца наблюдения в группе клопидогрела было зарегистрировано 15 крупных кровотечений, а в группе плацебо – 14. В исследовании CREDO увеличение числа кровотечений на фоне длительного применения клопидогрела (43 случая против 33 в группе плацебо) также не являлось статистически значимым [15, 16].

Недавно завершилось рандомизированное клиническое исследование, где оценивалась сравнительная эффективность и безопасность оригинального клопидогрела (Плавикс про-

изводства «Санофи-Авентис») и его дженерика – Плагирила (Dr. Reddy's) – у пациентов высокого риска развития сердечно-сосудистых осложнений, ранее не получавших антиагрегантную терапию.

В ходе исследования было установлено, что на фоне приема оригинального и воспроизведенного препаратов динамика изменения показателей агрегации тромбоцитов была сопоставимой. Перекрестное назначение Плагирила и Плавикса также продемонстрировало терапевтическую эквивалентность данных препаратов. Среди исследуемого контингента больных не было зарегистрировано нежелательных явлений, связанных с применением обоих препаратов. Дополнительно следует указать, что Плагрил обладал значительными фармакоэкономическими преимуществами в сравнении с оригинальным препаратом.

Наиболее адекватной превентивной стратегией, направленной на снижение риска геморрагических осложнений у пациентов, длительно получающих комбинированную АТТ, представляется дополнительное назначение антисекреторных препаратов. Опасения исследователей насчет возможного подавления антитромбоцитарной активности клопидогрела на фоне приема ингибиторов протонного насоса (ИПН), в частности омепразола и эзомепразола, в настоящее время не подтвердились [26].

Так, при ретроспективном анализе результатов исследования CREDO и TRITON-TIMI 38 (Trial to Assess Improvement in Therapeutic Outcomes by Optimizing Platelet Inhibition With Prasugrel-Thrombolysis in Myocardial Infarction 38) не было выявлено увеличения частоты тромбоэмболических осложнений вследствие ослабления активности клопидогрела на фоне приема ИПН. Хотя лабораторный анализ показал умеренное снижение антитромбоцитарной

активности тииенопиридинов при их комбинации с омепразолом, это не привело к худшим клиническим исходам у больных ОКС с ЧКВ [16, 17]. По данным недавно завершившегося крупного контролируемого исследования COGENT (Clopidogrel and the Optimization of Gastrointestinal Events Trial) также не отмечено клинически значимого неблагоприятного взаимодействия между клопидогрелом и ИПН [27].

Таким образом, проблема возникновения геморрагических осложнений у пациентов с ОКС, особенно в период после хирургической реваскуляризации, связанная с необходимостью постоянного приема антитромботических препаратов, несомненно, является актуальной. В любом случае в реальной клинической практике необходима индивидуальная оценка риска развития кровотечений при назначении длительной комбинированной АТТ и вероятности тромботических осложнений вследствие ее прерывания. У пациентов с нарушениями гемокоагуляции, серьезными кровотечениями в анамнезе или при необходимости постоянного приема непрямых антикоагулянтов предпочтительно выполнение только баллонной ангиопластики или использование металлических стентов без покрытия, что сокращает необходимую длительность приема клопидогрела. При наличии прямых показаний для продолжения двухкомпонентной АТТ у пациентов с высоким риском развития гастроинтестинальных кровотечений рекомендовано назначение антисекреторных препаратов с профилактической целью [28]. Необходимо отметить, что, кроме потенциального увеличения риска кровотечений на фоне приема клопидогрела, высокая стоимость лечения значительно ограничивает возможности его широкого применения [29]. В настоящее время проводится крупное российское исследование АТЛАНТ (Антиагрегантная Те-

рапия: клиническая эффективность и оценка приверженности пациентов, перенесших ОКС и коронаропластику со стентированием, к длительной терапии), в котором оценивается реальная приверженность пациентов, перенесших ОКС, к двойной антиагрегантной терапии, изучается клиническая эффективность и переносимость препаратов у таких пациентов. Исследование максимально приближено к повседневной клинической практике, его первые результаты уже позволяют отметить достоверное улучшение прогноза пациентов, соблюдающих предписанный режим приема клопидогрела [30].

Однако ситуация с нерегулярным приемом лекарственных средств особенно актуальна в Российской Федерации, так как на сегодняшний день далеко не все пациенты, перенесшие инфаркт миокарда или операцию коронарной реваскуляризации, в полном объеме соблюдают рекомендованные схемы приема антиагрегантов на амбулаторном этапе – реальное количество больных, находящихся на двухкомпонентной АТТ, не превышает 5%, в то время как остальные 95% получают монотерапию АСК [31].

Возможным выходом, способствующим повышению доступности лечения, представляется разработка качественных генерических препаратов клопидогрела, соответствующих по клиническим и фармацевтическим параметрам оригиналу.

Следует помнить, что вся доказательная база по эффективности и безопасности клопидогрела была получена на оригинальном препарате – Плавиксе, который официально разрешен к применению с 1997 г. и хорошо изучен в многочисленных многоцентровых клинических исследованиях [6, 15, 16, 23]. В последнее время на фармацевтическом рынке представлено большое количество генерических копий клопидогрела, среди которых восемь были одо-

бренны Управлением по контролю за пищевыми продуктами и лекарственными средствами США (Food and Drug Administration – FDA). Несомненно, решающим фактором, определяющим выбор качественного дженерика в реальной клинической практике, должна являться подтвержденная фармацевтическая, фармакокинетическая и терапевтическая эквивалентность оригинальному препарату. Недавно завершилось рандомизированное клиническое исследование, где оценивалась сравнительная эффективность и безопасность оригинального клопидогрела (Плавикс производства «Санофи-Авентис») и его дженерика – Плагрила (Dr. Reddy's) – у пациентов высокого риска развития сердечно-сосудистых осложнений, ранее не получавших антиагрегантную терапию. Эффективность препаратов оценивалась по суррогатной конечной точке – уровню снижения агрегации тромбоцитов, индуцированной АДФ в концентрации 5 мкМ, а безопасность изучаемых средств – на основании контроля клиническими осмотрами, общего анализа крови и анализа мочи на скрытую кровь. Исходно группы пациентов не имели отличий по основным гемодинамическим параметрам, возрасту, индексу массы тела и агрегационной активности тромбоцитов [32].

В ходе исследования было установлено, что на фоне приема оригинального и воспроизведенного препаратов динамика изменения показателей агрегации тромбоцитов была сопоставимой. Перекрестное назначение Плагрила и Плавикса также продемонстрировало терапевтическую эквивалентность данных препаратов.

Среди исследуемого контингента больных не было зарегистрировано нежелательных явлений, связанных с применением обоих препаратов. Дополнительно следует указать, что Плагрил обладал значительными фармако-

экономическими преимуществами в сравнении с оригинальным препаратом. В литературе также имеются сведения о положительном влиянии препарата Плагрил (Dr. Reddy's) на прогноз пациентов с облитерирующими заболеваниями периферических артерий нижних конечностей. В исследовании А.А. Штутина и соавт. (2009) приняли участие 20 пациентов с хронической ишемией артерий нижних конечностей, перенесшие реконструктивные оперативные вмешательства. В первые сутки после операции назначали клопидогрел в дозе 75 мг 2 раза в сутки с дальнейшим снижением дозы до 75 мг 1 раз в сутки с параллельным приемом аспирина в дозе 100 мг в сутки. В результате у всех пациентов отмечена положительная динамика – отсутствие тромботических и эмболических осложнений по данным контрольного УЗИ-исследования зон реконструкции и ЭхоКГ. Летальных исходов, аллергических реакций на препарат за период исследования также не было отмечено. Целевой показатель АДФ у пациентов исследуемой группы составлял 50–55% (норма 50–75%) [33].

Таким образом, не вызывает сомнений необходимость назначения клопидогрела в дополнение к традиционным антиагрегантам в лечении ОКС, при проведении чрескожных коронарных вмешательств, а также в качестве вторичной профилактики после перенесенного инфаркта миокарда. Проблема выбора между оригинальными препаратами и дженериками неисчерпаема. Для оценки рисков, связанных с заменой брендов на воспроизведенные лекарственные средства, в реальной клинической практике следует опираться на надежные данные об их надлежащем качестве, безопасности и клинической эффективности.

*Список литературы
находится в редакции*

Впервые опубликовано в журнале «ЭФ. Кардиология и ангиология», 1/2012, стр. 24–27.



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

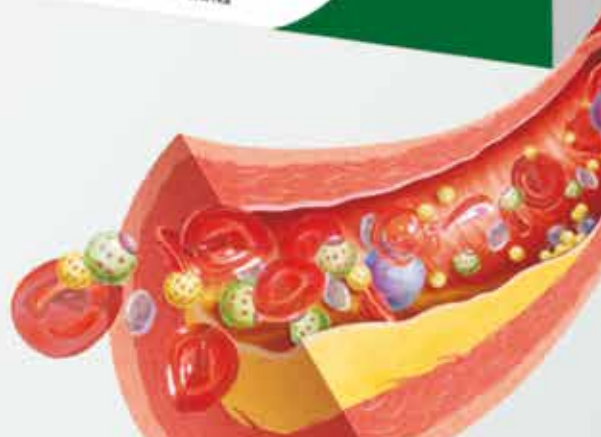
Перед назначением и применением изучите инструкцию.

Регистрационное удостоверение

РК-ЛС-5N⁰017974 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 желудочно-кишечного 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, ципрофлоксацин, циметидин, карбамазепин, окскарбазепин 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 фермента CYP2C19, с помощью которого Плагрил метаболизируется до своего активного метаболита. Следует отказаться от одновременного применения Плагрила с данными препаратами.

Ингибиторы протонной помпы: возможно взаимодействие между Плагрилом и всеми препаратами этого класса, несмотря на факт различия в подавлении CYP2C19 внутри класса ингибиторов протонной помпы. Следовательно, следует избегать одновременного применения ингибиторов протонной помпы, если это не абсолютно необходимо. Доказательств того, что другие лекарственные средства, понижающие кислотность в желудке, такие как блокаторы H₂ и антациды влияют на антиагрегационную 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 предстоит 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

Фиксированные комбинации – наиболее эффективный путь лечения артериальной гипертензии



Айдаргалиева Н.Е.

Кафедра интернатуры и резидентуры по терапии №2 КазНМУ им. С.Д. Асфендиярова, г. Алматы

Несмотря на многочисленные успехи, достигнутые в лечении и профилактике ССЗ, артериальная гипертензия (АГ) остается лидирующим сердечно-сосудистым заболеванием. Сегодня каждый третий взрослый в мире имеет повышенное АД, что составляет более 1,2 млрд. человек. Среди всех смертей в мире в 13% прослеживается связь с повышенным АД. АГ имеет место почти при 50% сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) как независимый, так и коморбидный фактор, а по данным глобальной базы эпидемиологических факторов, влияющих на общую смертность, АГ занимает лидирующее место [1]. Высокий уровень сердечно-сосудистой заболеваемости и смертности среди больных с повышенным АД основан на доказательствах, что у 69% пациентов с АГ случается первая сердечная атака, у 77% развивается инсульт, а 74% больных имеют застойную сердечную недостаточность (ЗСН). В 2007 г. только в США прямые и косвенные затраты, связанные с гипертензией, составили 66,4 млрд. долларов [2].

На сегодняшний день проблема эффективного контроля АД остается далека от решения. Целевого уровня АД достигают чуть больше половины больных в самых развитых странах планеты.

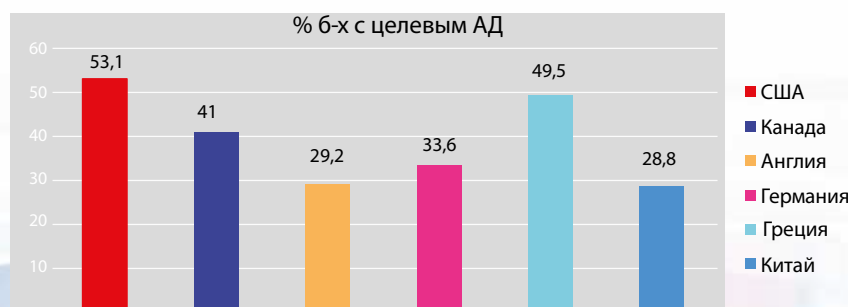
Наряду с этим показано, что со временем приверженность к лечению снижается. Так, по данным когортного ретроспективного исследования, через 2 года после назначенной терапии 50% больных

прекращают принимать лечение [3]. Считается, что возможны следующие пути повышения приверженности к лечению:

- Обучение;
- Повышение частоты визитов;
- Самоконтроль АД;
- Минимизация побочных эффектов;
- Однократный режим дозирования;
- Фиксированные комбинации;

- Доступные по стоимости препараты;
- Ободрение больного в процессе достижения целевого уровня.

Целью антигипертензивной терапии является устранение рисков, связанных с повышением АД без ухудшения качества жизни. Способность поддерживать постоянство АД в ответ на различные раздражители – функция гомеостаза, и человеческий организм имеет определенные физиологические механизмы для регуляции АД. АД определяется, главным образом, тремя факторами: почечной экскрецией натрия и результирующей плазменного объема и общего объема жидкости тела, сердечной деятельностью и сосудистым тонусом [4]. Эти факторы контролируют внутрисосудистый объем, сердечный выброс и системное сосудистое сопротивление, которые являются немедленными детерминантами АД. И сим-



Адаптировано из Kerney P.M. et al. J. Hypertens. 2004; 22: 11–19

пато-адреналовая система (САС), и ренин-ангиотензин-альдостероновая система (РААС) также участвуют в поддержке этих параметров. Наряду с этим генетические, диетические, приобретенные факторы влияют на АД индивидуального пациента. Хотя иногда можно выявить конкретные причины гипертензии у некоторых больных, повышение АД – обычно многофакториальное, что делает очень затруднительным, а подчас и невозможным, нормализовать давление, вмешиваясь только в один прессорный механизм. Кроме того, лекарственная терапия, направленная на один из множественных компонентов, обычно запускает компенсаторные контррегуляторные механизмы, которые снижают выраженность ответа, даже если лечение точно было направлено на преобладающий патофизиологический аспект. Как следствие, отмечается ограниченное снижение АД на все доступные антигипертензивные средства [5]. В мета-анализе 354 рандомизированных двойных слепых исследований среднее снижение АД при монотерапии было только на 9,1/5,5 мм. рт.ст. [6]. Наряду с этим в снижении АД отмечалась небольшая разница между мочегонными, β -блокаторами, ингибиторами ангиотензинпревращающего фермента (АПФ), блокаторами рецепторов ангиотензина (БРА) и блокаторами кальциевых каналов (БКК). Аналогичные результаты были получены при лечении мягкой гипертензии в исследовании, в котором наблюдалось сопоставимое снижение АД после длительного лечения вышеуказанными средствами [7].

Рандомизированные клинические исследования свидетельствуют, что достижение целевого АД обычно невозможно при использовании одного лекарства. В исследовании ALLHAT только 26% пациентов достигли целевого АД при монотерапии, с учетом того факта, что целевое АД для больных с СД (36% популяции пациентов) было скорее менее 140/90 мм. рт.ст., чем менее 130/80 мм. рт.ст., требуемое по стандартам [8]. В исследовании HOT 33% больных достигли целевого (только диастолического) АД при монотерапии, для 45% больных было необходимо два препарата, а 22%

пациентов потребовалось три или более антигипертензивных средств [9]. В исследовании LIFE, в котором проводилось агрессивное лечение до целевого уровня (<140/90 мм. рт.ст.) у больных с ГЛЖ и средним исходным АД 175/98 мм. рт.ст., более 90% пациентов потребовалось по крайней мере два антигипертензивных средства [10].

Важность блокирования множественных физиологических путей подчеркивается в исследованиях с использованием стратегии лечения, известной как «последовательная монотерапия». Этот подход основан на том наблюдении, что ответ АД на различные антигипертензивные лекарства часто имеет достаточно переменный характер, и контроль АД должен быть более легко достигнут при монотерапии, если пациенты лечились бы последовательно несколькими препаратами и затем принимали наиболее эффективное средство [11]. В исследовании Strategies in Treatment of Hypertension [12] лечение, начатое с низкодозовой комбинации, сравнивалось с монотерапией, при которой пациенты сначала лечились β -блокатором, но могли быть переключены на ингибитор АПФ или БКК, если АД по-прежнему оставалось более 140/90 мм. рт.ст. К концу 9 месяцев значительно более высокий процент пациентов, рандомизированных по низкодозовой комбинации, достигли целевого показателя по сравнению с теми, кто получал последовательную монотерапию (62% против 49%, $p=0,02$).

Совокупность имеющихся данных свидетельствует о том, что по меньшей мере 75% больных нуждаются в комбинированной терапии для достижения современного уровня целевого АД. Эта оценка отражает результаты предыдущих исследований по снижению целевого АД в настоящее время для широких слоев населения с АГ, в том числе и с учетом быстро растущей распространенности ожирения среди населения. Последнее имеет особо важное значение, поскольку наличие ожирения требует предварительного лечения до контроля АД и увеличивает масштабы снижения АД, необходимые для достижения терапевтических целей

[13]. Важность достижения целевого уровня АД у отдельных больных невозможно переоценить. В крупных клинических исследованиях небольшие различия в АД на лечении часто переводят на основные различия в клинических событиях. Последние данные также предполагают, что недостаточный контроль АД является самым независимым фактором риска для развития диабета у пациентов с АГ [14]. Рациональная комбинированная терапия основана на преднамеренном совместном назначении двух или более тщательно отобранных антигипертензивных средств. Весьма предпочтительным является включение препаратов, известных по сокращению долгосрочных сердечно-сосудистых конечных точек. Основным требованием любой комбинации является свидетельство того, что она снижает АД в большей степени по сравнению с монотерапией ее отдельными компонентами. Это достигается путем объединения средств, которые либо взаимно влияют на отчетливо различные прессорные механизмы, либо эффективно блокируют контррегуляторные ответы. Сочетание двух препаратов может привести к частичному или полному дополнительному (или аддитивному) воздействию на снижение АД в зависимости от степени различия или согласованности их фармакологических эффектов. Полностью аддитивные комбинации являются более эффективными с точки зрения снижения АД. В целом, комбинация взаимодополняющих препаратов в 5 раз эффективнее в снижении АД, чем увеличение дозы одного из лекарств [15]. Другое важное требование к комбинации – фармакокинетическая совместимость, т.е. комбинация лекарств должна приводить к плавному и продолжительному снижению АД на протяжении всего интервала дозирования [16]. Эти принципы должны соблюдаться независимо от того, включены ли препараты в фиксированные комбинации, или применяются в свободной форме.

Улучшение общей переносимости лечения является ключевым элементом в разработке рациональных лекарственных комбинаций. Этот положительный эффект происходит

всякий раз, когда побочные действия, связанные с конкретным агентом, нейтрализуются фармакологическими свойствами добавленного лекарства. Из-за того что большинство антигипертензивных средств производят дозозависимые побочные эффекты, монотерапия в высоких дозах может привести к неблагоприятным событиям. В таком случае более низкая доза первоначального лекарства в сочетании с другим антигипертензивным средством может быть предпочтительной для сведения к минимуму побочных эффектов от дозы, даже если нет дополнительного снижения АД. Примером является использование низкодозовой комбинации ингибитора АПФ и дигидропиридинового БКК у пациента, у которого развиваются отеки на более высокие дозы БКК. В этом случае уменьшение дозы БКК и добавление ингибитора АПФ приведет к сопоставимому снижению АД, но, как правило, произойдет это без ранее наблюдавшихся побочных эффектов.

Для эффективного контроля АД необходима длительная приверженность к лечению, и режим комбинации может содействовать как достижению этой цели, так и сокращению количества лекарственных препаратов и частоты режима дозирования. Недавнее исследование 85 000 пациентов обнаружило, что приверженность была обратно связана с количеством прописанных лекарств. В этом исследовании приверженность к антигипертензивным лекарствам составила 77,2%, 69,7%, 62,9% и 55% у лиц, получающих один, два, три или четыре препарата [17]. Другие исследования показали, что приверженность к лечению еще более резко падает с увеличением количества доз, принятых в день от 71% при приеме один раз в день до 61%, 50% и 31% при двух-, трех- или четырехкратном приеме ежедневных антигипертензивных средств [18]. У многих больных фиксированные комбинации содействуют приверженности путем уменьшения количества таблеток и упрощения схемы лечения. В метаанализе девяти исследований по сравнению фиксированных комбинаций или их отдельных компонентов уровень приверженности был повышен на 26% у пациентов, принимающих

фиксированные комбинации [19]. Для многих пациентов стоимость лекарства является важным вопросом. Фирменные комбинации, которые часто являются более дорогими, могут в некоторых случаях отрицательно влиять на приверженность к лечению. Следует отметить, что многие фиксированные комбинации являются дженерическими, и врачи должны знать об этом и использовать их при необходимости.

Начальная терапия несколькими препаратами обуславливает множественные патофизиологические пути, что делает более вероятным то, что их значительный вклад в повышение АД будет тормозиться. Начальная комбинированная терапия уменьшает контррегуляторные ответы. Результатом является увеличение доли респондентов, а также повышение степени ответа в любой популяции пациентов с АГ.

Не случайно современные рекомендации по лечению АГ предполагают раннюю комбинированную терапию для эффективного достижения целевого уровня АД. Так в соответствии с JNC 7 при САД выше целевого уровня на 20 мм. рт.ст. и ДАД выше 10 мм. рт.ст., должна обсуждаться начальная терапия двумя лекарствами [20]. Рекомендации ESH/ESC гласят, что комбинация 2 антигипертензивных средств может быть выгодной для начальной терапии, особенно у лиц с высоким сердечно-сосудистым риском, у которых желателен более ранний контроль АД [21]. В рекомендациях ECS 2013 г. подчеркивается, что благоприятна комбинация 2-х АГ в фиксированной дозе, так как уменьшение ежедневно принимаемых таблеток повышает приверженность к лечению, которая низка у больных с АГ [22].

Преимуществами фиксированных рациональных комбинаций являются:

- Простота назначения и процесса титрования дозы, повышающая приверженность пациентов к лечению;
- Взаимное потенцирование антигипертензивного эффекта препаратов, входящих в комбинированную лекарственную форму;

- Уменьшение частоты возникновения побочных эффектов из-за меньших доз комбинируемых антигипертензивных препаратов, а также взаимной нейтрализации этих эффектов;
- Уменьшение стоимости лечения;
- Исключение возможности использования нерациональных комбинаций;
- Наиболее эффективная органопротекция и уменьшение риска и числа сердечно-сосудистых осложнений.

Применение одной и той же комбинации препаратов в фиксированной форме в сравнении со свободной формой повышает приверженность к лечению от 69% до 88% [23]. Как следствие повышения приверженности к лечению отмечается снижение риска госпитализации, причем ото всех причин [24].

Важным решением повышения приверженности больных к лечению является учет коморбидных состояний при АГ. Сочетание АГ с ИБС – наиболее частое сопутствующее заболевание; от 66% до 70% больных с АГ также имеют ИБС. Использование бета-блокаторов в лечении пациентов с АГ было поставлено под сомнение в некоторых Руководствах. В частности, британские ученые исключили бета-блокаторы из своих Руководств по менеджменту АГ как препараты первой линии терапии из-за их более низкой способности предотвращать инсульт и неспособности снизить центральное артериальное давление, продемонстрированное в РКИ ASCOT, в котором, кстати сказать, использовался бета-блокатор атенолол [25]. В последних Рекомендациях ESH/ESC 2013 [22], однако, бета-блокаторы остаются как терапевтический вариант, в частности для больных АГ в сочетании с такими заболеваниями сердца, как сердечная недостаточность или ишемическая болезнь сердца.

В связи с этим комбинация β -блокаторов с антагонистами кальция является весьма обоснованной в лечении АГ, в особенности при сочетании с ИБС.

Фармакологические эффекты этих двух классов лекарств являются

взаимодополняющими, и их сочетание приводит к аддитивному снижению АД.

В настоящее время на рынке Казахстана есть единственная комбинация в фиксированной форме бисопролола в дозе 5 мг (селективного бета-блокатора) и амлодипина в дозе 5 мг (дигидропиридинового антагониста кальция) – **Алотендин**. Следует отметить, что данный препарат отвечает современным критериям выбора антигипертензивного средства за счет способности поддерживать эффект снижения АД в течение 24 ч., что в значительной степени повышает приверженность к лечению. В отличие от бисопролола, небиволола, бетасолола, а также лекарственных форм метопролола пролонгированного действия, которые можно назначать 1 раз в день, далеко не все существующие бета-блокаторы обладают такой способностью. Кроме того, из БАБ наилучшей переносимостью, как известно, обладают препараты, обладающие высокой селективностью действия в отношении β_1 -адренорецепторов – бисопролол, небиволол, метопролол. Амлодипин также имеет большую продолжительность действия, осуществляет артериальную вазодилатацию путем блокады медленных кальциевых каналов. Совместно такой синергизм приводит к стойкому в течение 24 часов снижению АД.

Бисопролол, селективный бета-блокатор длительного действия, снижает сердечный выброс и ЧСС, блокирует симпатические импульсы и, уменьшая высвобождение катехоламинов, осуществляет вазодилатирующий эффект.

Данные ретроспективных исследований о безопасности БКК длительного действия вполне согласуются с результатами проспективного исследования TOMHS, в котором не обнаружено существенных различий в частоте сердечно-сосудистых осложнений у больных АГ, леченных БКК длительного действия амлодипином, диуретиком, β -адреноблокатором и ингибитором АПФ (12,2 против 11,0%; 7,6 и 11,1% соответственно) [26].

В многоцентровом рандомизированном плацебо-контролируемом

исследовании PREVENT отмечалось достоверное замедление прогрессирования атеросклеротического процесса в каротидных артериях у больных, получающих лечение амлодипином в течение 3 лет, по сравнению с группой плацебо. По результатам данного исследования частота неблагоприятных сердечно-сосудистых событий (инфаркт миокарда, внезапная смерть, реваскуляризация миокарда и др.) у больных АГ, которые дополнительно получали амлодипин, была в среднем на 31% ниже, чем в группе сравнения. Наряду с этим было показано, что прием амлодипина ассоциирован с меньшим числом госпитализаций по поводу нестабильной стенокардии и реваскуляризации. Важным достоинством амлодипина является возможность комбинирования с другими антигипертензивными препаратами. Сегодня дигидропиридиновый антагонист кальция второго поколения, имеющий длительное действие, амлодипин является лидером среди назначаемых блокаторов кальциевых каналов. Кроме того, результаты нескольких крупных клинических испытаний, таких как ALLHAT, VALUE, ASCOT усилили интерес к его назначению как компоненту комбинированной терапии для достижения целевого уровня АД. Поэтому на сегодняшний день амлодипин является наиболее частым среди кальциевых блокаторов компонентом фиксированных комбинаций в сочетании с блокаторами РАС [27]. Доказана антиоксидантная активность амлодипина и его способность предотвращать развитие экспериментального атеросклероза. Следует отметить антиангинальный и антиишемический эффекты амлодипина, которые создают дополнительные преимущества для его выбора при лечении больных АГ с сопутствующей ишемической болезнью сердца, включая стабильную и нестабильную стенокардию.

Полезные эффекты БКК длительного действия – амлодипина – на функцию эндотелия опосредованы, по крайней мере, частично, влиянием на высвобождение оксида азота и окисление липопротеинов низкой плотности. Оксид азота – фактор релаксации эндотелиального

происхождения, продуцируемый в процессе метаболизма L-аргинина синтетазой оксида азота (NOS) [28]. Амлодипин способствует освобождению оксида азота, возможно через усиление регуляции оксида азота эндотелиальной изоформой синтетазы (eNOS). Данные нескольких экспериментальных исследований согласуются с таким механизмом [29, 30, 31, 32, 33].

Окисление липопротеинов низкой плотности, образующееся при состояниях высокого оксидативного стресса, таких как гипертензия, дислипидемия и диабет, ослабляет продукцию оксида азота, и является высокоатерогенным [34]. У пациентов с ИБС повышенные уровни окисленных ЛПНП связаны с высоким риском сердечно-сосудистых событий [35]. Амлодипин является высоколипофильным препаратом и имеет положительный заряд, что способствует высокой концентрации в фосфолипидных мембранах при атеросклеротических состояниях [36, 37].

Амлодипин, как показано на экспериментальных моделях, снижал экспрессию лектино-подобных рецепторов окисленных ЛПНП [38, 39] и был уникальным среди тестируемых БКК в том, что дозозависимо подавлял агрегацию окисленных ЛПНП [40]. У больных с гипертензией после 16–24 недель лечения амлодипином (5–10 мг в сутки) окисленные ЛПНП снижались примерно от 10 до 20% в сравнении с исходным уровнем [41, 42].

Преимуществом эффективности применения **Алотендина** у больных с АГ в сочетании с ИБС является тот факт, что обе составляющие данной фиксированной комбинации осуществляют антиангинальный эффект и внесены в стандарты лечения стенокардии, а кроме того бисопролол рекомендуется больным с перенесенным ИМ в качестве средства вторичной профилактики повторного инфаркта миокарда. Бисопролол, экономя работу сердца на нагрузке, повышает ее переносимость, а амлодипин реализует антиангинальный эффект через расширение коронарных сосудов и снижение постнагрузки.

Как известно, часто длительная

монотерапия дигидропиридиновыми блокаторами кальция в силу изолированной артериальной вазодилатации может приводить к отекам лодыжек. Наличие бисопролола за счет пост-капиллярной вазодилатации нормализует капиллярное давление и препятствует оттоку жидкости в интерстициальное пространство.

Кроме того, взаимное уравнивание механизма артериальной вазодилатации механизмом блокады симпатической нервной системы позволяет избежать таких побочных эффектов, как рефлекторная тахикардия и излишняя брадикардия.

Таким образом, артериальная вазодилатация, обеспечиваемая амлодипином, с одной стороны, а также блокада ренина и блокада высвобождения катехоламинов, обеспечиваемая бисопрололом с другой стороны, обеспечивает синергизм как антигипертензивного, так и антиангинального эффектов алотендина. При этом взаимная нейтрализация побочных эффектов допускает длительный прием препарата и повышает приверженность к лечению.

В клинической практике показано, что применение фиксированной комбинации бисопролол плюс амлодипин позволило 82,5% пациентов с

АГ 2 степ. достичь целевого уровня АД через 4 недели лечения. При этом отличная и хорошая эффективность и переносимость наблюдалась в 91,4% и 90,3% пациентов, соответственно [43].

Как известно, ГЛЖ – грозный фактор отрицательных исходов у больных с ремоделированием миокарда в результате длительного течения ССЗ, в том числе АГ и ИБС. По данным наших отечественных ученых из НИИ кардиологии и ВБ РК, убедительно показано, что длительная терапия алотендином снижает ГЛЖ, ММЛЖ, уменьшает ТСЛЖ [44].

Еще в исследовании CASIS, было показано, что фиксированная комбинация достоверно превосходит свободную комбинацию амлодипина и бета-блокатора относительно повышения толерантности физической нагрузки [45]. По данным мета-анализа, проведенного в Колумбийском Университете с включением более 900 больных с АГ в сочетании с ИБС, фиксированная комбинация антагониста кальция амлодипина с бета-блокатором как повышает приверженность к лечению, так и снижает количество побочных эффектов.

Эффективность антигипертензивного действия **Алотендина** у

больных с высокой степенью АГ и высоким ССР была оценена в исследовании «Арай» с привлечением врачей из 16 городов РК. Результаты исследования продемонстрировали весьма высокую способность данной фиксированной комбинации бисопролола и амлодипина в снижении АД. Использование **Алотендина** позволило добиться целевого уровня АД у 80% пациентов.

Показаниями к применению **Алотендина** являются:

- Лечение АГ в виде монотерапии или в составе комбинированной терапии с другими антигипертензивными средствами;
- Хроническая стабильная стенокардия в виде монотерапии или в комбинации с другими антиангинальными средствами;
- Адекватный контроль уровня АД и стенокардии и повышение приверженности к лечению больных с высоким ССР при сочетании АГ с ИБС.
- Применение препарата у больных с АГ, в особенности при сочетании с ИБС, в значительной степени улучшит эффективный контроль АГ и повысит приверженность больных к лечению.

Список литературы

1. Ezzati et al. Selected major risk factors and global and regional burden of disease. *Lancet* 2002; 360: 1347–60.
2. Rosamond W., Flegal K., Friday G., et al. Heart disease and stroke statistics – 2007 update: a report from the American Heart Association Statistics Committee and Stroke Statistics Subcommittee. *Circulation* 2007; 115: e69–e171.
3. Van Wijk B.L., Klungel O.H., Heerdink E.R., de Boer A. Rate and determinants of 10-year persistence with antihypertensive drugs. *J Hypertens* 2005; 23 (11):2101–7.
4. Coleman T.G., Hall J.E. Systemic hemodynamics and regional blood flow regulation. In: Izzo Jr J.L., Black H.R., Sica D.A., editors. *Hypertension primer*. 4th ed. Philadelphia PA: Lippincott, Williams and Wilkins, 2008.
5. A.H. Gradman et al. *Journal of the American Society of Hypertension* 4 (1), 2010, 42–50.
6. Law M.R., Wald N.J., Morris J.K., Jordan R.E. Value of low dose combination treatment with blood pressure lowering drugs: analysis of 354 randomised trials. *BMJ* 2003; 326:1427–35.
7. Neaton J.D., Grimm R.H. Jr, Prineas R.J., et al. Treatment of Mild Hypertension Study. *JAMA* 1993; 270: 713–24.
8. ALLHAT Officers and Coordinators for the ALLHAT Collaborative Research Group. Major outcomes in high-risk hypertensive patients randomized to angiotensin-converting enzyme inhibitor or calcium channel blocker vs diuretic: the Antihypertensive and Lipid-lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial (ALLHAT). *JAMA* 2002; 288: 2981–97.
9. Hansson L., Zanchetti A., Carruthers S.G., et al. Effects of intensive blood-pressure lowering and low-dose aspirin in patients with hypertension: principal results of the Hypertension Optimal Treatment (HOT) randomized trial. *Lancet* 1998; 351: 1755–62.
10. Dahlöf B., Devereux R.B., Kjeldsen S.E., et al. Cardiovascular morbidity and mortality in the Losartan Intervention For Endpoint reduction in hypertension study (LIFE): a randomized trial against atenolol. *Lancet* 2002; 359: 995–1003.
11. Dickerson J.E., Hingorani A.D., et al. Optimisation of antihypertensive treatment by crossover rotation of four major classes. *Lancet* 1999; 353: 2008–13.
12. Mourad J., Waeber B., Zinnad F. Comparison of different therapeutic strategies in hypertension: a low-dose combination of perindopril/indapamide versus a sequential monotherapy or a stepped-care approach. *J Hypertens* 2004; 22: 2379–86.
13. Kotsis V., Stabouli S., Boudin M., et al. Impact of obesity on 24-hour ambulatory blood pressure and hypertension. *Hypertension* 2005; 45: 602–7.
14. Izzo R., de Simone G., Chinali M., et al. Insufficient control of blood pressure and incident diabetes. *Diabetes Care* 2009; 32: 845–50.
15. Wald D.S., Law M., Morris J.K., et al. Combination therapy versus monotherapy in reducing blood pressure: meta-analysis on 11 000

- participants from 42 Trials. *Am J Med* 2009; 122: 290–300.
16. Sica D.A. Rationale for fixed-dose combinations in the treatment of hypertension: the cycle repeats. *Drugs* 2002; 62: 243–62.
 17. Fung V., Huang J., Brand R., Newhouse J.P., Hsu J. Hypertension treatment in a medicare population: adherence and systolic blood pressure control. *Clin Ther* 2007; 29: 972–84.
 18. Dunbar-Jacob. 2009, NHLBI Implementation Conference.
 19. Bangalore S., Kamalakkannan G., Parkar S., et al. Fixed-dose combinations improve medication compliance: a meta-analysis. *Am J Med* 2007; 120: 713–9.
 20. Chobanian A.V., Bakris G.L., Black H.R. et al. Seventh report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure. *Hypertension* 2003; 42: 1206–52.
 21. Mancia G., Laurent S., Agabiti-Rosei E. et al. Reappraisal of European guidelines on hypertension management: a European Society of Hypertension Task Force document. *Blood Press* 2009; 18 (6): 308–47.
 22. 2013 ESH/ESC Guidelines for the management of arterial hypertension. The Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC). *European Heart Journal* 2013; 34: 2159–2219.
 23. Gerbino & Shoheiber. Compliance patterns of patients treated with 2 separate antihypertensive agents versus fixed-dose combination therapy. *Am J Health System Pharm* 2007; 64: 1279–83.
 24. Sokol M.C., McGuigan K.A., Verbrugge R.R., Epstein R.S. Impact of medication adherence on hospitalization risk and healthcare cost. *Med Care* 2005; 43: 521–30.
 25. Prevention of cardiovascular events with an antihypertensive regimen of amlodipine adding perindopril as required versus atenolol adding bendroflumethiazide as required, in the Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial-Blood Pressure Lowering Arm (ASCOT-BPLA): a multicenter randomised controlled trial. *Lancet* 2005; 366: 895–906.
 26. Law M.R., Wald N.J., Morris J.K., Jordan R.E. Value of low dose combination treatment with blood pressure lowering drugs: analysis of 354 randomised trials. *BMJ* 2003; 326: 1427–35.
 27. Michel Burnier, Yann Vuignier and Gregoire Wuerzner. State-of-the-art treatment of hypertension: established and new drugs *Eur Heart J* 2014, 35 (9): 557–562.
 28. Taddei S., Virdis A., Ghiadoni L., Sudano I., Salvetti A. Antihypertensive drugs and reversing of endothelial dysfunction in hypertension. *Curr Hypertens Rep* 2000; 2: 64–70.
 29. Loke K.E., Messina E.J., Shesely E.G., Kaley G., Hintze T.H. Potential role of eNOS in the therapeutic control of myocardial oxygen consumption by ACE inhibitors and amlodipine. *Cardiovasc Res* 2001; 49: 86–93.
 30. Toba H., Nakagawa Y., Miki S., Shimizu T., Yoshimura A., Inoue R., et al. Calcium channel blockades exhibit anti-inflammatory and antioxidative effects by augmentation of endothelial nitric oxide synthase and the inhibition of angiotensin converting enzyme in the NG-nitro-L-arginine methyl ester-induced hypertensive rat aorta: vasoprotective effects beyond the blood pressure-lowering effects of amlodipine and manidipine. *Hypertens Res* 2005; 28: 689–700.
 31. Kobayashi N., Yanaka H., Tojo A., Kobayashi K., Matsuo H. Effects of amlodipine on nitric oxide synthase mRNA expression and coronary microcirculation in prolonged nitric oxide blockade-induced hypertensive rats. *J Cardiovasc Pharmacol* 1999; 34: 173–181.
 32. Lob H., Rosenkranz A.C., Breitenbach T., Berkels R., Drummond G., Roesen R. Antioxidant and nitric oxide-sparing actions of dihydropyridines and ACE inhibitors differ in human endothelial cells. *Pharmacology* 2006; 76: 8–18.
 33. Rosenkranz A.C., Lob H., Breitenbach T., Berkels R., Roesen R. Endothelial antioxidant actions of dihydropyridines and angiotensin converting enzyme inhibitors. *Eur J Pharmacol* 2006; 529: 55–62.
 34. Walter M.F., Jacob R.F., Jeffers B., Ghadanfar M.M., Preston G.M., Buch J., et al. Serum levels of thiobarbituric acid reactive substances predict cardiovascular events in patients with stable coronary artery disease. A longitudinal analysis of the PREVENT study. *J Am Coll Cardiol* 2004; 44: 1996–2002.
 35. Mason R.P. Atheroprotective effects of long-acting dihydropyridine-type calcium channel blockers: evidence from clinical trials and basic scientific research. *Cerebrovasc Dis* 2003; 16: 11–17.
 36. Mason R.P., Marche P., Hintze T.H. Novel vascular biology of third-generation L-type calcium channel antagonists. Ancillary actions of amlodipine. *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* 2003; 23: 2155–2163.
 37. Toba H., Shimizu T., Miki S., Inoue R., Yoshimura A., Tsukamoto R., et al. Calcium channel blockers reduce angiotensin II-induced superoxide generation and inhibit lectin-like oxidized low-density lipoprotein receptor-1 expression in endothelial cells. *Hypertens Res* 2006; 29: 105–116.
 38. Zhou M.S., Jaimes E.A., Raij L. Inhibition of oxidative stress and improvement of endothelial function by amlodipine in angiotensin II-infused rats. *Am J Hypertens* 2004; 17: 167–171.
 39. Phillips J.E., Mason R.P. Inhibition of oxidized LDL aggregation with the calcium channel blocker amlodipine: role of electrostatic interactions. *Atherosclerosis* 2003; 168: 239–244.
 40. Muda P., Kampus P., Teesalu R., Zilmer K., Ristimäe T., Fischer K., Zilmer M. Effects of amlodipine and candesartan on oxidized LDL level in patients with mild to moderate essential hypertension. *Blood Press* 2006; 15: 313–318.
 41. Ruilope L.M., Malacco E., Khder Y., Kandra A., Bönner G., Heintz D. Efficacy and tolerability of combination therapy with valsartan plus hydrochlorothiazide compared with amlodipine monotherapy in hypertensive patients with other cardiovascular risk factors: the VAST study. *Clin Ther* 2005; 27: 578–587.
 42. Schölkens B.A., Landgraf W. ACE inhibition and atherogenesis. *Can J Physiol Pharmacol* 2002; 80: 354–359.
 43. Rana R., Patil A. Efficacy and safety of bisoprolol plus amlodipine fixed dose combination essential hypertension *Indian Pract*, 2008. 61: p. 225–34.
 44. Карабаева А.Ж., Джунусбекова Г.А. Комбинированная терапия артериальной гипертензии Алотендином: фокус на эффективность и безопасность. *Медицина*, №5, 2012.
 45. CASIS Study. *J Am Coll Cardiol* 1995; 25 (3): 619–625.

Алотендин®

Бисопролол/Амлодипин

5мг/5мг
10мг/5мг

Двойной кардиопротектор



ЭГИС (Венгрия) Представительство в Республике Казахстан
г. Алматы, ул. Жарокова, 286 г, тел.: 299 80 22, 299 80 29
факс: 299 79 95, e-mail: egis@egis.kz



Алотендин

Бисопролол/Амлодипин
5мг/5мг
5мг/10мг

Показания

Артериальная гипертензия

в виде монотерапии или в составе комбинированной терапии с другими антигипертензивными средствами

Хроническая стабильная стенокардия

в виде монотерапии или в составе комбинированной терапии с другими антиангинальными средствами

• В качестве заместительной терапии у пациентов, артериальное давление и/или хроническая стабильная стенокардия у которых может адекватно контролироваться одновременным применением амлодипина и бисопролола в тех же дозах

Двойной кардиопротектор защищает от стенокардии больных с артериальной гипертензией

Способ применения и дозы: Препарат применяют строго по назначению врача! Рекомендуемая суточная доза - 1 таблетка определенной дозировки (5мг амлодипина/5мг бисопролола или 10мг амлодипина/5мг бисопролола). Алотендин рекомендуется принимать утром, независимо от приема пищи, не разжевывая. Лечение не следует прекращать внезапно, так как это может привести к временному ухудшению клинического состояния. Рекомендуется постепенное снижение дозы. В случае печеночной недостаточности, элиминация амлодипина может затягиваться. Точных рекомендаций по дозированию касательно амлодипина нет, поэтому препарат у этих пациентов должен назначаться с осторожностью. В случае тяжелой печеночной недостаточности суточная доза бисопролола не должна превышать 10 мг. У пациентов с легкой и средней степенью почечной недостаточности изменение дозировки не требуется. В случае тяжелой почечной недостаточности (клиренс креатинина менее 20 мл/мин), суточная доза бисопролола не должна превышать 10 мг. Пожилым пациентам могут назначаться обычные дозы препарата.

Побочные действия: Сердцебиение, брадикардия, головная боль, головокружение, сонливость, тошнота, рвота, диарея, запор, боли в животе, периферические отеки, ощущение похолодания и онемения конечностей, лейкопения, тромбоцитопения, пурпура, расстройства зрения, расстройства сна, депрессия, периферическая нейропатия, синкоп, артериальная гипотензия, нарушения АВ-проводимости, ухудшение имеющейся сердечной недостаточности, одышка, кашель, бронхиальная астма или бронхоспазм с обструктивным заболеванием легких в анамнезе, расстройство мочеиспускания, никтурия, артралгии, миалгии, судороги в мышцах, панкреатит, гипергликемия, васкулит, нарушение потенции, β -блокаторы могут провоцировать или утяжелять течение псориаза, либо могут вызывать псориазоподобные изменения на коже.

Противопоказания: Гиперчувствительность к амлодипину, производным дигидропиридина, бисопрололу и/или любому из вспомогательных веществ, нестабильная стенокардия, выраженный стеноз аорты, острая сердечная недостаточность или эпизоды сердечной недостаточности, требующие внутривенного введения препаратов с инотропным действием, кардиогенный шок, АВ-блокада II или III степени (без пейсмейкера), синдром слабости синусового узла, синоатриальная блокада, брадикардия (частота сердечных сокращений менее 60 ударов/мин) перед началом лечения, артериальная гипотензия (систолическое артериальное давление < 100 мм.рт.ст.), тяжелая бронхиальная астма или тяжелое хроническое обструктивное заболевание легких, поздние стадии окклюзирующих заболеваний периферических артерий и тяжелая форма синдрома Рейно, нелеченная феохромоцитома, метаболический ацидоз, кормление грудью.

Лекарственные взаимодействия:

Нерекомендуемые комбинации: антагонисты кальция типа верапамила и, в меньшей степени, типа дилтиазема отрицательно влияют на сократительную способность, предсердно-желудочковое проведение и артериальное давление. Внутривенное введение верапамила у пациентов, получающих лечение β -блокаторами, может привести к выраженной артериальной гипотензии и атриовентрикулярной блокаде; одновременное применение с антигипертензивными препаратами центрального действия (например, клонидин, метилдопа, моксонидин, рилменидин) может привести к урежению ЧСС, минутного объема сердца и вазодилатации. Резкая отмена препарата может обусловить повышенный риск "синдрома отмены в виде гипертензии".

Комбинации Алотендина со следующими препаратами должны использоваться с особой осторожностью: антагонисты кальция типа дигидропиридина, такие как нифедипин; антиаритмические препараты I класса (например, дизопирамид, хинидин, лидокаин, фенитоин, флекаинид, пропафенон; антиаритмические препараты III класса (например, амиодарон) могут потенцировать эффект на время предсердно-желудочкового проведения; парасимпатомиметические средства могут вызвать увеличение времени предсердно-желудочкового проведения и, таким образом, усилить риск развития брадикардии; топические препараты, содержащие β -блокатор (например, глазные капли для лечения глаукомы) могут изменять системные эффекты препарата; инсулин и пероральные противодиабетические препараты могут вызывать усиление гипогликемического эффекта.

Применение в педиатрии. Алотендин не рекомендуется применять у детей и подростков младше 18 лет в связи с отсутствием данных по безопасности и эффективности применения в данной категории пациентов.

Беременность и кормление грудью. Алотендин не следует применять во время беременности, если только к тому нет строгих показаний. Если лечение Алотендином сочтено необходимым, требуется тщательный мониторинг маточно-плацентарного кровотока и роста плода. Нет данных об экскреции препарата в грудное молоко, поэтому назначение Алотендина при кормлении грудью не рекомендуется.

Отпускается по рецепту врача.

Перед применением и назначением ознакомьтесь с инструкцией по медицинскому применению.

Разрешение на рекламу № 3411 от 30.05.2012 до 01.06.2016 г.

РК-ЛС-5№017959 от 01.06.2011г

РК-ЛС-5№017960 от 01.06.2011 г



ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЙ ЗАВОД ЭГИС О.А.О. Представительство в Казахстане

050060, г. Алматы, ул. Жарокова, 286 г, тел.: (727) 247 63 33, 247 63 34, факс +(727) 247 61 41

Остеоартроз и метаболический синдром – современное видение проблемы



Васильева Л.В.¹, Лахин Д.И.²

¹Воронежская государственная медицинская академия, кафедра внутренних болезней
Института дополнительного постдипломного образования, г. Воронеж

²Центральная городская клиническая больница, ревматологическое отделение, г. Липецк

Остеоартроз представляет собой наиболее распространенное ревматическое заболевание, приводящее к длительной нетрудоспособности и инвалидизации. При этом многочисленные исследования в отношении патогенетических изменений при заболевании позволяют по-новому взглянуть на факторы риска и принципы развития болезни. Проблема метаболического синдрома в последнее десятилетие привлекает пристальное внимание врачей и ученых всего мира в связи с тесной взаимосвязью данной патологии с сердечно-сосудистыми заболеваниями. В свою очередь патогенетические взаимосвязи между остеоартрозом и метаболическим синдромом открывают новые горизонты в ранней диагностике и профилактике данных нозологий.

Остеоартроз (ОА) представляет собой гетерогенную группу заболеваний различной этиологии, но со сходными биологическими, морфологическими и клиническими проявлениями и исходом, в основе которых лежит поражение всех компонентов сустава, в первую очередь – хряща, а также субхондральной кости, синовиальной оболочки, связок, капсулы и периартикулярных мышц. В настоящее время в зарубежной литературе вместо термина «остеоартроз» более распространен термин «остеоартрит», подчеркивающий важную роль воспалительного компонента в развитии и прогрессировании заболевания.

На сегодняшний день выделяют две основные формы ОА: первичный (идеопатический) и вторичный, возникающий на фоне других заболеваний [9]. Перечень болезней, осложняющихся вторичным ОА, обширен и включает все хронические воспалительные заболевания суставов, заболевания кости,

последствия травм, ортопедическую патологию, ряд метаболических болезней. В этом случае изменения в хрящевой ткани сустава возникают не только под действием механических факторов (травмы, ортопедические аномалии, физическая перегрузка сустава), но и в результате воздействия эндогенных причин (воспалительные заболевания суставов, некоторые метаболические состояния – алкаптонурия, гипотиреоз, гемохроматоз и др.), при которых дегенеративные изменения возникают в измененном основным заболеванием хряще [2].

ОА – занимает первое место по распространенности среди заболеваний суставов, которым страдает не менее 20% населения земного шара. По данным ревматологов Европы и США на долю этого заболевания приходится до 69–70% в структуре всех ревматических болезней. ОА регистрируется во всех странах мира и во всех климатогеографических зонах, поражает все расовые и этнические группы. По

данным S. Perrot и C.J. Menkes [22], рентгенологические проявления ОА встречаются у 50% населения Европы старше 65 лет и клинические у 12,5%, а у лиц старше 80 лет ОА определяется почти у всех пациентов. Прогнозируют, что к 2020 году распространенность ОА в популяции может достичь 57%. Кроме того, развитие ОА сопряжено с увеличением заболеваемости легочными и сердечно-сосудистыми заболеваниями и приводит к уменьшению продолжительности жизни у женщин примерно на 10–12 лет. Распространенность ОА увеличивается с возрастом, при этом очевидны половые различия. Женщины болеют ОА почти в два раза чаще, чем мужчины. У женщин чаще наблюдается поражение коленных суставов (гонартроз). Поражение тазобедренных суставов (коксартроз) чаще встречается у мужчин. При этом ОА – наиболее частая причина эндопротезирования тазобедренного и коленного суставов. В Европе каждые 1,5



минуты заменяют пораженный сустав, в США ежегодно производится приблизительно 500 000 эндопротезирований. [8, 9]. Однако истинную распространенность ОА оценить сложно, так как пациенты обращаются к врачу при появлении клинических симптомов артропатии – боли, скованности, ограничения подвижности. Как правило, у пациентов уже выявляются рентгенологические признаки ОА – неравномерное сужение суставной щели, субхондральный склероз, кистовидные просветления головок костей, единичные или множественные остеофиты. Ранняя стадия ОА, включающая набухание и разволокнение коллагенового каркаса, повышение синтеза протеогликанов и матричных протеаз, обычно клинически асимптомна.

Этиология ОА остается неизвестной, однако выделяют факторы риска развития данного заболевания. Среди генетических особенностей отводится большое внимание дефектам гена коллагена типа II, которые приводят к прогрессирующей дегенерации хряща, врожденные заболевания костей и суставов, женский пол. Высказывается мнение, что в патогенезе ОА играет роль мультифакториальный генетический фактор, что подразумевает участие сразу нескольких генов в формировании предрасположенности к этому заболеванию. К приобретенным факторам риска относятся пожилой возраст, избыточный вес, дефицит эстрогенов в постменопаузе у женщин, приобретенные заболевания костей и суставов, оперативные вмешательства на суставах. Так, ожирение увеличивает нагрузку на суставы нижних конечностей. Риск возникновения ОА повышен у лиц с врожденными дефектами опорно-двигательного аппарата в 7,7 раза, у людей с избыточной массой тела – в 2 раза [12]. По данным исследования близнецов (женщин среднего возраста), увеличение массы тела на 1 кг сопровождается повышением риска развития гонартроза на 9–13% [16].

Многие годы ОА расценивался как результат неизбежного ста-

рения суставного хряща. Однако в последние годы стало ясно, что процессы структурных изменений в стареющем хряще и при ОА различаются. В стареющем хряще уменьшается агрегация протеогликанов, также как и потребление воды, увеличивается число расщепленных протеолитическими ферментами цепей протеинов и гиалуроната [25]. Патологический процесс при ОА отличается от этих изменений, кроме того, ряд биохимических процессов различен на ранней и поздней стадиях ОА. Тем не менее, ряд биохимических процессов отмечается и при естественном старении хряща, и при развитии ОА. В связи с этим представляется перспективным оценивать в ходе обследования пожилых больных даже при отсутствии клинических проявлений ОА маркеры деградации компонентов хрящевой ткани в крови и в моче, что может послужить основанием для начала протективного лечения в самые ранние стадии ухудшения баланса между процессами деградации и синтеза в хрящевой ткани.

Сложность патогенеза ОА определена особым строением хрящевой ткани, основная функция которой сводится к адаптации сустава к механической нагрузке и обеспечению движения. Ключевая роль в поддержании равновесия между анаболическими и катаболическими процессами отводится клеточным элементам хряща – хондроцитам. В основе патогенеза ОА лежит нарушение этого равновесия. При этом патологический процесс захватывает все ткани сустава, включая синовиальную оболочку, суставную капсулу, внутрисуставные связки, околосуставные мышцы. При ОА происходит потеря составляющих частей протеогликанов – гликозаминогликанов из поверхностей, промежуточной и глубокой зон хряща. Это приводит к избыточной гидратации, разволокнению и расщеплению матрикса, с последующей его дегидратацией и разрывом коллагеновых волокон. При этом нарушается основная функция хрящевой ткани, обеспе-

чивающая регуляцию процессов деградации и синтеза компонентов матрикса хряща и амортизационную функцию сустава [12].

Поврежденные хондроциты выделяют стресс-катаболические ферменты, разрушающие коллаген (эластаза, коллагеназа, пептидаза и др.) и протеогликанов (металло-протеиназа, стромелизин, катепсин, ИЛ-1, ИЛ-6, ФНО- α и др.). Важное значение при этом имеет увеличение продукции цитокинов, которые способствуют, с одной стороны, пролиферации синовиальных клеток, с другой – подавляют хондроцитами синтез коллагена и протеогликанов [12]. При ОА происходит гиперпродукция хондроцитами *циклооксигеназы* (ЦОГ) – 2, фермента, индуцирующего синтез простагландинов, принимающих участие в развитии воспаления, и индуцибельной формы оксида азота, оказывающего токсическое действие на хрящ и индуцирующего апоптоз хондроцитов. Существенная роль в развитии ОА принадлежит воспалению, о чем свидетельствует наличие гиперплазии и мононуклеарной инфильтрации синовиальной оболочки, не отличимой от таковой при ревматоидном артрите; увеличение экспрессии онкопротейдов и фактора транскрипции NF-kB, регулирующего синтез провоспалительных медиаторов; определенная связь между стойким повышением уровня СРБ и прогрессированием ОА [5].

Таким образом, в развитии ОА решающее значение придается недостаточному синтезу хондроцитами протеогликанов, а также количественному и качественному нарушению формирования протеогликановых агрегатов. Клинические исследования подтверждают, что при ОА наблюдается увеличение скорости резорбции и костеобразования – составляющих ремоделирования костной ткани. Многочисленные исследования на животных моделях ОА и образцах субхондральной кости и суставного хряща больных, подвергшихся эндопротезированию, подтверж-

дают, что наибольшая степень дегенерации хряща наблюдается при большей выраженности и глубине изменений в архитектонике кости [15].

Диагноз ОА выставляется на основании совокупности клинических и рентгенологических данных. Основными клиническими симптомами ОА является боль, деформация суставов за счет экссудативного компонента, деформация суставов, приводящие к функциональной недостаточности. В симптоматику ОА также входят такие признаки, как костные разрастания, нарушение конгруэнтности суставных поверхностей, развитие подвывихов. Если в начале заболевания боль возникает лишь периодически, после значительной физической нагрузки и быстро проходит в покое, то по мере прогрессирования ОА интенсивность боли увеличивается, она не исчезает после отдыха, появляется в ночные часы. Боль часто сочетается с утренней скованностью, являющейся признаками воспаления и синовита. Однако механизм боли при ОА до конца остается неясным. Поскольку суставной хрящ не иннервируется и, следовательно, не чувствителен к боли, ее возникновение связано с развитием патологических изменений в нехрящевых структурах сустава. Основными причинами боли, по-видимому, являются трабекулярные микропереломы, костный венозный стаз и внутримедуллярная гипертензия, наличие хронического синовита, усиление давления на субхондральную кость, спазм околосуставных мышц и дегенеративные изменения интраартикулярных связок, раздражение остеофитами окружающих тканей, а также психоэмоциональные и другие факторы [7, 9].

Помимо артралгий при ОА отмечается крепитация в пораженном суставе, являющаяся следствием нарушения конгруэнтности суставных поверхностей, ограничения подвижности в суставе или блокады «суставной мышью» – фрагментом суставного хряща, свободно лежащего в суставной по-

лости [9]. При прогрессировании заболевания в связи с наличием боли и появлением рефлекторного спазма мышц возможно ограничение движений в пораженном суставе вплоть до образования сухожильно-мышечных контрактур [7].

Рентгенологические симптомы при ОА разделены на обязательные и необязательные [11]. К обязательным симптомам относятся сужение суставной щели, наличие остеофитов и субхондрального склероза. Сужение суставной щели имеет прямую коррелятивную связь с патологическими изменениями, происходящими в хряще. Остеофиты – костные разрастания на краях суставных поверхностей костей различной формы и размеров. По мере прогрессирования ОА остеофиты увеличиваются, становятся более массивными. Измерение количества остеофитов и их размеров является чувствительным индикатором прогрессирования заболевания. Субхондральный остеосклероз представляет собой уплотнение костной ткани, непосредственно расположенной под суставным хрящом, выявляется на поздних стадиях ОА, когда суставная щель сужена и происходит трение обнаженных сочленяющихся поверхностей, что свидетельствует о глубоком дегенеративном процессе в покровном хряще или о его исчезновении. В целом от сочетания тех или иных признаков определяется рентгенологическая картина согласно классификации I. Kellgren и I. Lawrens [9, 11]:

- 0 – изменения отсутствуют.
- I – сомнительные рентгенологические признаки.
- II – минимальные изменения: небольшое сужение суставной щели, единичные остеофиты.
- III – умеренные проявления: умеренное сужение суставной щели, множественные остеофиты.
- IV – выраженные изменения: суставная щель почти не прослеживается, грубые остеофиты.

Метаболический синдром –

сравнительно молодой термин, включающий в себя комплекс гормональных и метаболических нарушений, в основе которых лежит инсулинорезистентность, представляет собой серьезную медико-социальную проблему современности. МС называют «синдромом современного мира» [13] в связи с широкой распространенностью последнего в популяции взрослого населения. Впервые, в 1988 году G.M. Reaven сформулировал понятие о МС, назвав его «синдромом X», предположив, что гиперинсулинемия, артериальная гипертензия, нарушение толерантности к глюкозе, повышение в крови концентрации триглицеридов и снижение уровня холестерина липопротеидов высокой плотности могут являться проявлением нарушения инсулин-опосредованной утилизации глюкозы периферическими тканями – инсулинорезистентности [23]. В дальнейшем термин МС претерпел некоторую трансформацию, расширив свою практическую значимость. Так, уже в 1989 году абдоминальное ожирение было выделено как важнейший этиологический фактор формирования инсулинорезистентности, а также появился термин «смертельный квартет» («deadly quartet»), объединивший ожирение, особенно верхней половины туловища, нарушение толерантности к глюкозе, гипертриглицеридемию и артериальную гипертензию, тем самым указывая на повышение летальности от сердечно-сосудистых заболеваний при указанном сочетании. В дальнейшем понятие МС было дополнено и уточнено. Так, многие авторы в понятие МС стали включать и гиперурикемию с учетом экспериментальных исследований, продемонстрировавших прямые диabetогенные, гипертензивные и кофеинподобные эффекты мочевой кислоты [1]. Высказывается мнение о взаимосвязи между уровнем мочевой кислоты и заболеваемостью ИБС, артериальной гипертензией, с увеличением индекса массы миокарда левого желудочка. К термину МС также примкнули:



микроальбуминурия, гиперандрогенемия у женщин, гипертрофия миокарда, активация симпатической нервной системы, повышение содержания фибриногена в крови [20]. В последние годы понятие МС предлагают также дополнить синдромом ночного апноэ, эндотелиальной дисфункцией, недостаточным снижением АД в ночные часы. Также выявлено, что МС нередко сопутствуют синдром поликистозных яичников, гепатостеатоз, эректильная дисфункция [17].

Практически все компоненты МС представляют собой независимые факторы риска развития сердечно-сосудистых осложнений, а сочетание нескольких компонентов существенно увеличивают опасность их развития. Пациенты с МС имеют повышенный риск развития СД, сердечно-сосудистых заболеваний, инсульта, общей и сердечно-сосудистой смертности. По данным исследования West of Scotland clinical trial, риск формирования и развития ИБС у мужчин с 4 и 5 компонентами МС увеличивается в 3,7 раза, а риск СД 2 типа – в 24,5 раза. Так, распространенность основных компонентов МС среди взрослого населения экономически развитых стран велика: инсулиннезависимого сахарного диабета – 6–8%, артериальной гипертензии – 17–22%, ИБС – 25%, ожирения – 30% [18]. По данным G.M. Reaven, 25% людей среднего возраста имеют инсулинорезистентность и, как ее следствие, МС. Согласно исследованиям J. Desperes, A. Marette, распространенность МС составляет 15–20%. По данным эпидемиологических исследований в Финляндии и Швеции, МС без нарушений углеводного обмена был обнаружен у 10% женщин и 15% мужчин, при повышенной гликемии натощак и/или нарушенной толерантности к глюкозе 42 и 64%, а при сахарном диабете – 78 и 84% соответственно. В России, в популяции взрослых людей в возрасте 25–64 лет 2 и более компонентов МС были обнаружены у 40%, с преобладанием распространенности МС среди женщин. Также установлено, что

МС чаще встречается у мужчин, чем у женщин, а его клинические формы чаще выявляются у пациентов с антроидным (гипертрофическим) ожирением, чем у больных с гиноидным (гиперпластическим) типом ожирения.

Ведущую роль в патогенезе МС отводят *инсулинорезистентности* (ИР) и вызванной ею компенсаторной *гиперинсулинемии* (ГИ) [18, 23]. ИР представляет собой снижение инсулинзависимой утилизации глюкозы периферическими тканями, в первую очередь мышцами и печенью. Развитию ИР способствуют как генетические факторы (дефект инсулиновых рецепторов или пострецепторный дефект), так и внешние факторы. К внешним факторам, усугубляющим ИР, относятся формирование ожирения, особенно андрогенного, понижение объемного кровотока в капиллярах скелетной мускулатуры в результате вазоконстрикции, которые развиваются в результате гиподинамии, гиперкалорийного питания, повышения активности симпатической нервной системы – всего, что объединяют в литературе под понятием «западного образа жизни». Однако благодаря ГИ – компенсаторному повышению секреции инсулина β -клетками поджелудочной железы – нормальный уровень гликемии может сохраняться длительное время. Таким образом, ГИ с одной стороны является компенсаторной, то есть необходимой для преодоления ИР и поддержания нормального транспорта глюкозы в клетки. Компенсаторная ГИ вызывает прибавку веса за счет снижения гликемии и повышения аппетита, что, в свою очередь, усугубляет ИР жировой ткани. Таким образом, развивается «порочный круг» по типу «восходящей спирали», когда каждый новый более высокий уровень компенсаторной ГИ вызывает еще большее усугубление ИР, что приводит к секреции инсулина [6].

Существенная роль в формировании и развитии гипергликемии отводится резистентности жировой ткани к инсулину. Во многих

работах отмечено, что при ожирении развитие и прогрессирование ИР и ее проявлений может быть отражением липотоксических эффектов свободных жирных кислот и дисбаланса адипокинов. Кроме того известно, что чувствительность тканей к инсулину снижается более чем на 40% при превышении идеального веса на 35–40%. Таким образом, при ожирении возникает «порочный круг» гормональных и метаболических нарушений, способствующих поддержанию и прогрессированию ожирения. Жировая ткань имеет сложную организацию, в которой адипоциты находятся во взаимодействии с кровеносными сосудами и нервами, что определяет их высокую гормональную и метаболическую активность. На сегодняшний день жировая ткань рассматривается как самостоятельный секреторный орган, обладающий ауто-, пара- и эндокринной функцией и секретирует более 50 адипоцитокинов, активно участвующих в регуляции обмена веществ [10].

Артериальная гипертензия (АГ) является одним из наиболее частых проявлений МС и в подавляющем большинстве случаев сопряжена с различными компонентами МС. Длительно нелеченная или плохо леченная АГ вызывает ухудшение периферического кровообращения, что приводит к снижению чувствительности тканей к инсулину и, в конечном итоге, к относительной ГИ и ИР, а ИР вызывает уже известные эффекты со стороны эндотелия, нарушение обменных процессов. Но существенное влияние на развитие сердечно-сосудистых заболеваний при МС оказывает и ожирение. Наиболее характерным проявлением ожирения является гипертрофия *левого желудочка сердца* (ГЛЖ). Вероятность развития ГЛЖ у лиц с нормальной массой тела составляет 5,5%, а у лиц с ожирением 29,9% [19]. Даже небольшое повышение АД у больных с ожирением вызывает выраженную ГЛЖ. Высокое АД увеличивает постнагрузку на ЛЖ, что приводит к нарастанию

толщины его стенок и формированию concentрической гипертрофии ЛЖ.

Особый интерес представляет взаимосвязь ОА и МС. Так, получены доказательства связи ОА с метаболическими нарушениями. ИР, ключевое звено МС, способствуя увеличению продукции гликированных соединений, вызывает повышенное образование кислородных радикалов, провоцирующих эндотелиальную дисфункцию. Повышение образования нейтрофилами кислородных радикалов также выявлено у больных ОА, осложненным синовитом коленного сустава [21]. Известно, что повреждения, вызванные свободными радикалами, вносят существенный вклад в развитие как атеросклероза, так и заболеваний суставов. Обнаружена тесная корреляция между содержанием ТГ и способностью фагоцитов синтезировать ФНО- α , местная продукция которого в очаге воспаления обеспечивает хемотаксис нейтрофилов, усиление фагоцитоза, их дегрануляцию, продукцию и секрецию ими активных форм кислорода. Важную роль ИР в развитии ОА доказывает высокий уровень ТГ у больных с полной утратой хряща по данным артроскопии и его корреляция с ЦИК. А.Е. Кратанов с соавт. выдвинул предположение, что ИР может быть ключевым патогенетическим звеном не только при СД 2 типа и АГ, но и при ОА. Была выявлена взаимосвязь между дислипидемией и окислительным стрессом с эрозивными изменениями в хряще, ассоциации МС с более тяжелым поражением суставного хряща по данным артроскопии у пациентов ОА, осложненным вторичным синовитом [3].

Ранняя диагностика МС имеет большое практическое значение, так как помогает выявить пациентов с повышенным долгосрочным риском развития сердечно-сосудистых заболеваний и СД 2 типа. Это послужило предпосылкой для создания унифицированных критериев МС, которые могли бы

применяться в широкой клинической практике. Впервые критерии МС были сформулированы Рабочей группой ВОЗ [14]. Однако вскоре стали обнаруживаться недостатки предложенных ВОЗ критериев МС. Так, выбор уровня АД 160/90 мм рт.ст. не соответствовал в вышедших годом раньше нормам АД для разных групп больных, где при наличии СД 2 типа АД не должно было превышать 130/85 мм рт.ст. Кроме того, было выявлено, что частота встречаемости микроальбуминурии у лиц с МС не слишком велика, а у лиц с АГ степень выраженности ИР не коррелирует с микроальбуминурией. Поэтому пришли к выводу, что при использовании критериев ВОЗ возможна недооценка распространенности МС в популяции и недостаточное выявление пациентов в ранней фазе заболевания. Все это спровоцировало дальнейший пересмотр критериев МС. Комитетом экспертов Национальной образовательной программы по холестерину (NCEP АТР III, 2001 г.) были сформулированы критерии МС при наличии трех и более из нижеперечисленных признаков [24]:

- Абдоминальное ожирение – *окружность талии* (ОТ)>102 см у мужчин, ОТ>88 см у женщин.
- Уровень триглицеридов >1,7 ммоль/л (>150 мг/дл).
- ХС-ЛПВП <1 ммоль/л (<40 мг/дл) у мужчин, <1,3 ммоль/л (<50 мг/дл) у женщин.
- Артериальная гипертензия (АД>130/85 мм рт.ст.).
- Показатели глюкозы натощак >6,1 ммоль/л (>110 мг/дл).

В критериях АТР III отражены представления о пограничном АД, в качестве основного показателя абдоминального ожирения использована ОТ, а ИТМ, как показатель общего ожирения, не фигурирует. Также исключена микроальбуминурия, как достаточно поздний признак МС. Однако, по мнению некоторых авторов, использование для диагностики МС только уровня глюкозы натощак, не всегда оправ-

дано, и в ряде случаев необходимо выполнение глюкозотолерантного теста. В апреле 2005 г. на I Международном конгрессе по предиабету и МС в Берлине Международной Федерацией диабета была сформулирована новая редакция определения МС у лиц белой расы [4]:

- Центральное ожирение – ОТ>94 см у мужчин, ОТ>80 см у женщин (у других этнических групп другие специфические особенности) и два из следующих 4 факторов:
- Повышение ТГ>1,7 ммоль/л (150 мг/дл), или получение лечения по поводу этого состояния.
- Снижение ХС-ЛПВП <1,0 ммоль/л (40 мг/дл) у мужчин, ХС-ЛПВП <1,3 ммоль/л (50 мг/дл) у женщин, или получение лечения по поводу этого состояния.
- Повышение АД>130/85 мм рт.ст., или прием антигипертензивных препаратов.
- Повышение уровня гликемии в плазме натощак >5,6 ммоль/л (100 мг/дл), или диагностированный ранее СД 2 типа.

В результате были разработаны более жесткие критерии диагностики МС, предусматривающие более широкое выявление этого синдрома среди населения с учетом специфических особенностей этнических групп и способствующие наиболее раннему выявлению признаков МС в общей популяции.

Таким образом, и ОА и МС привлекают пристальный интерес в связи с широкой распространенностью, высокой инвалидизацией и повышением сердечно-сосудистых катастроф. А полученные данные о тесной взаимосвязи МС с течением суставного синдрома при ОА диктуют дальнейшее пристальное изучение данных проблем и разработку комплексных методов лечения, оказывающих воздействие как на течение МС и его компонентов, так и на проявления ОА.

Список литературы находится в редакции



Новые возможности лечения остеоартроза: комбинированная форма мелоксикама и хондроитина сульфата



Бадюкин В.В.

Российская медицинская академия последипломного образования, г. Москва

Остеоартроз (ОА) является основной и наиболее часто встречающейся нозологической формой медленно прогрессирующих дегенеративных заболеваний суставов. Он представляет собой мультифакториальное хроническое прогрессирующее заболевание, характеризующееся нарушением равновесия между анаболическими и катаболическими процессами, что приводит к деструкции хряща, структурной перестройке субхондральной кости, суставной капсулы, внутрисуставных связок и околоуставных мышц.

Течение этого заболевания характеризуется чрезвычайной вариабельностью, что выражается в его локализации, выраженности субъективной и объективной симптоматики, тяжести поражения, наличии обострений и их продолжительности. Нередко наблюдается асимптоматическое течение ОА, при котором удается его выявить только с помощью инструментальных методов обследования (рентгенологического, ультразвукового или магнитно-резонансного) [1].

Типичные признаки этого заболевания – боль в пораженных суставах различной степени выраженности, ограничение их подвижности, небольшая утренняя скованность, формирование

узлов в области дистальных и проксимальных межфаланговых суставов кистей, периартикулярный хруст, развитие характерных подвывихов, например, варусная или вальгусная деформация коленных суставов. Все это наряду со структурными изменениями тканей сустава и, в первую очередь, гиалинового хряща и субхондральной кости приводит к ухудшению качества жизни и стойкой инвалидизации больных.

Актуальность изучения ОА обусловлена прежде всего его широкой распространенностью, по этому показателю он лидирует среди других ревматических болезней. Отмечается тенденция к увеличению распространен-

ности ОА [2] – это заболевание встречается у 10% населения и четко ассоциируется с возрастом. Так, клинические или рентгенологические симптомы ОА наблюдаются у 50% женщин старше 50 лет, а в возрасте старше 70 лет – у 90%. Можно ожидать, что с увеличением продолжительности жизни распространенность ОА будет неуклонно нарастать.

В развитии и прогрессировании этого заболевания принимают участие многие факторы, включая иммунологические, биохимические и генетические. Облигатным признаком ОА является дегенерация суставного (гиалинового) хряща с уменьшением его объема, в основе которой лежит недостаточный

синтез хондроцитами полноценных протеогликанов – основных составляющих патологических нарушений. В реализации этих изменений участвуют как клеточные факторы, так и растворимые медиаторы [4, 5]. К клеточным факторам относятся хондроциты гиалинового хряща, остециты и остеобласты субхондральной кости, синовиоциты и мононуклеарные клетки синовиальной оболочки. Растворимые медиаторы вырабатываются хондроцитами, а также синовиоцитами и инфильтрирующими мононуклеарными клетками. Они включают провоспалительные цитокины, протеиназы, оксид азота и липидные медиаторы (лептин, адипонектин, вистатин, резистин). Адипокины являются новым классом растворимых медиаторов, участвующих в деградации хряща. Субхондральные остеобласты также способны продуцировать растворимые медиаторы, такие как инсулиновый фактор роста 1-го типа (IGF-1), трансформирующий фактор роста β (TGF- β), интерлейкин (ИЛ)-6, липидные медиаторы, протеиназы, фибронектин и нейропептиды. Большое значение в развитии патологических изменений при ОА принадлежит биомеханическим нарушениям. Механический стресс приводит к активации интегриновых рецепторов (механорецепторов), экспрессии митоген-активированного белка – киназы (МАРК) и ядерного фактора карра В (NF- κ B) [5].

В настоящее время расшифрованы молекулярные основы развития ОА. При этом заболевании наблюдается повышение экспрессии металлопротеиназ, включая коллагеназу и стромелизин, других протеаз, ИЛ-1, ИЛ-6, фактора некроза опухоли (ФНО) α , циклооксигеназы-2 (ЦОГ-2) и оксида азота. Указанные изменения приводят к развитию воспаления в тканях сустава и, прежде всего, к сино-

виту. Это дало основание рассматривать ОА как мультифакториальное заболевание, при котором имеет место различная выраженность воспаления, в некоторых случаях сопоставимая с ревматоидным артритом. Персистенция синовита, а также пролиферация синовиальной оболочки рассматриваются как предикторы неблагоприятного течения ОА.

С другой стороны, при этом заболевании происходит уменьшение экспрессии TGF- β , рецепторов к этому фактору, отмечается дефицит протеогликанов в гиалиновом хряще, коллагена (особенно 2-го типа), ингибитора плазминогена-1, а также снижение концентрации тканевых ингибиторов металлопротеиназ, что ведет к дегенерации хряща. Течение ОА в основном и определяется сочетанием этих двух процессов [6]. Однако основное значение, по-видимому, имеет воспаление.

В последнее время большое значение при изучении патогенеза этого заболевания придается апоптозу хондроцитов, ангиогенезу и фактору роста нервов, что выявляет новые мишени для терапии ОА. Изучается влияние различных молекул на субхондральную кость (кальцитонин, стронция ранелат) или антицитокинов к ИЛ-1, -6, ФНО- α . Предварительные данные о применении антител к фактору роста нервов (танезумаб) показали отчетливый симптоматический эффект этого препарата [7]. Дальнейшие исследования выявят его место в комплексной терапии ОА, как и других фармакологических агентов, активно воздействующих на апоптоз хондроцитов и другие составляющие патогенеза этого заболевания.

И все же, хотя имеются значительные достижения в расшифровке патогенеза ОА, в частности, определении роли воспаления и механического стресса, а также конкретных пу-

тей их реализации в развитии заболевания, его лечение оставляет желать лучшего. Далеко не всегда предложенные фармакологические препараты достоверно снижают выраженность клинических симптомов и тем более воздействуют на темпы структурных изменений, о чем судят прежде всего по величине сужения суставной щели.

Из симптом-модифицирующих препаратов замедленного действия первостепенное значение принадлежит естественным компонентам хрящевого межклеточного вещества – глюкозамина сульфату и хондроитина сульфату, которые являются наиболее изученными среди препаратов этой группы и имеют наибольшую доказательную базу [8, 9]. Глюкозамина сульфат и хондроитина сульфат относят к специфическим противоартрозным средствам, они характеризуются более медленным развитием симптом-модифицирующего действия, выраженным последствием, сохраняющимся на протяжении 6–8 нед. и более после их отмены. Эти препараты также обладают потенциальными структурно-модифицирующими (хондропротективными) свойствами. Следовательно, глюкозамина сульфат и хондроитина сульфат не только активно воздействуют на основные клинические проявления этого заболевания: подавляют боль и нормализуют функцию пораженных суставов, но и замедляют темпы прогрессирования ОА, нормализуют или стабилизируют структурные изменения в гиалиновом хряще, предупреждают изменения в неповрежденном суставе.

В клинической практике широко применяются различные препараты, в которых основным действующим веществом является хондроитина сульфат. Этот сульфатированный мукополисахарид входит в состав протеогликановых комплексов матрикса гиалинового хряща,



отличается выраженной гидрофильностью и обеспечивает нормальное функционирование хряща. Он обладает тропностью к гиалиновому хрящу и при приеме внутрь в достоверных концентрациях определяется в синовиальной жидкости.

Механизм действия хондроитина сульфата представляется многоплановым. Препарат отличается противовоспалительной и антиоксидантной активностью, повышает синтез протеогликанов и гиалуроновой кислоты, снижает апоптоз хондроцитов, моделирует протеолитическую активность и является структурным модификатором субхондральной кости [10]. Структурно-модифицирующее действие препарата связывают с увеличением вязкости синовиальной жидкости, усилением синтеза эндогенной гиалуроновой кислоты, а также с влиянием на метаболизм гиалинового хряща, которое проявляется в стимуляции синтеза протеогликанов, ингибировании ферментов разрушения хряща ММР-3, 9, 13, 14, эластазы и катепсина- β , торможении синтеза медиаторов воспаления: ИЛ-1, ЦОГ-2, ПГЕ2, NF-kB, снижении апоптоза, концентрации оксида азота и свободных радикалов [10, 11]. Уровень доказательности лечебного действия хондроитина сульфата является самым высоким (1А) среди симптоматических препаратов медленного действия, что и предусмотрено рекомендациями OARSI, принятыми в 2008 г. [12].

Биологические эффекты хондроитина сульфата:

- отличается гидрофильностью, связываясь с молекулами воды;
- обладает тропностью к суставному хрящу;
- определяет вязкость синовиальной жидкости и эластичность хряща;
- повышает синтез протеогликанов;

- угнетает апоптоз хондроцитов;
- повышает синтез эндогенной гиалуроновой кислоты;
- улучшает трофику и уменьшает резорбцию субхондральной кости;
- ингибирует ферменты разрушения хряща ММР-3, 9, 13, 14, эластазу, катепсин- β ;
- угнетает синтез оксида азота и свободных радикалов;
- снижает экспрессию ИЛ-1 β хондроцитами и синовиоцитами;
- ингибирует медиаторы воспаления (ЦОГ-2, ПГЕ2, СРБ, ИЛ-6);
- воздействует на NF-kB (один из главных регуляторов воспалительного ответа);
- способствует разрешению симптомов ОА.

Многочисленными исследованиями показано, что хондроитина сульфат существенно влияет на основные клинические параметры заболевания, в частности уменьшает боль как в покое, так и при движении, влияет на скорость прохождения определенной дистанции, уменьшает интенсивность и продолжительность утренней скованности и улучшает функцию коленного и тазобедренного суставов при ОА, влияет на общую оценку эффективности терапии по мнению пациента и врача [10, 13–15]. При лечении этим препаратом позитивная динамика основных проявлений данного заболевания отмечается спустя 1–3 мес. от начала терапии. Такой отсроченный симптоматический эффект является основанием для того, чтобы рассматривать хондроитина сульфат как симптоматический препарат медленного действия в терапии ОА (symptomatic slow acting drugs for osteoarthritis (SYSADOA)).

Симптом-модифицирующий эффект хондроитина сульфата выявлен в исследовании, основанном на мета-анализе 7 рандомизированных контролиру-

емых исследований, в котором приняли участие 703 больных с поражением крупных суставов (коленных и тазобедренных), при этом 372 больных лечились хондроитином сульфатом и 331 – принимали плацебо [13]. Длительность терапии варьировала от 3 до 12 мес., доза препарата составляла 800–2000 мг/сут. Эффективность хондроитина сульфата оказалась достоверно выше по сравнению с плацебо по таким показателям, как боль по ВАШ, индекс Лекена и глобальная оценка результатов лечения больным. В этой работе анализировалась и переносимость препарата, которая оказалась хорошей и была такой же, как и у плацебо. Нежелательные явления включали боли в животе (у 18 из 349 больных), диарею (у 7), запоры (у 2), кожные симптомы (у 4), отеки век (у 1), отеки нижних конечностей (у 1), алопецию (у 1) и экстрасистолию (у 1).

Наиболее интересным представляется действие хондроитина сульфата на структуру межклеточного вещества гиалинового хряща. Структурно-модифицирующий эффект этого препарата доказан как в экспериментальных, так и в клинических исследованиях. Uebelhart D. и соавт. в контролируемом двойном слепом мультицентровом исследовании у больных гонартрозом оценивали эффективность и переносимость 2 курсов терапии оральным хондроитином по 3 мес. на протяжении 1 года [15]. К концу наблюдения альго-функциональный индекс Лекена уменьшился в основной группе на 36% и в контрольной – на 23%. К концу года отмечалось сужение суставной щели у больных, которые принимали плацебо, чего не наблюдалось на фоне терапии хондроитином.

Аналогичный эффект хондроитина сульфата продемонстрирован и в исследовании Wildi с соавт. [16]. В этом исследовании с помощью магнитно-

Таблица 1. Сравнение средних значений клинических показателей до начала терапии и после ее окончания

Параметры	Группа, получавшая Хондроксид® Плюс				Группа, получавшая диклофенак эмульгель			
	до лечения (визит 0)	после лечения (визит 4)	t-value	p	до лечения (визит 0)	после лечения (визит 4)	t-value	p
WOMAC	47,733	21,667	8,522	0,000	46,667	24,267	6,578	0,000
Боль при ходьбе (ВАШ)	60,289	17,244	16,251	0,000	63,333	23,244	14,665	0,000
Боль при пальпации (ВАШ)	64,600	18,733	16,306	0,000	64,333	32,467	3,631	0,000
Окружность сустава, мм	385,356	374,289	1,248	0,215	390,444	381,295	0,836	0,406
Доза диклофенака в неделю, мг	452,222	132,222	9,077	0,000	427,778	161,111	7,778	0,000

резонансной томографии (МРТ) определяли объем гиалинового хряща, повреждение костного мозга и толщину синовиальной мембраны в течение 1 года лечения хондроитина сульфатом. МРТ проводили спустя 6 и 12 мес. от начала терапии. Уже через 6 мес. наблюдались достоверное увеличение объема гиалинового хряща в латеральном отделе коленного сустава, а также нормализация изменений в костном мозге. Однако выявленные изменения не ассоциировались с клиническими данными и, прежде всего, с интенсивностью болей в суставах.

В рандомизированном исследовании STOPP Kahan A. и соавт. оценивали прогрессирование заболевания у 622 пациентов с гонартрозом, которые принимали хондроитина сульфат (основная группа) или плацебо (контрольная группа) в течение 2 лет [17]. В основной группе зарегистрировано менее выраженное сужение суставной щели по сравнению с контрольной (–0,07 и 0,31 мм соответственно, $p < 0,0005$), меньше было больных с рентгенологическим прогрессированием $\geq 0,25$ мм по сравнению с плацебо (28 и 41% соответственно, $p < 0,0005$). Это исследование также показало высо-

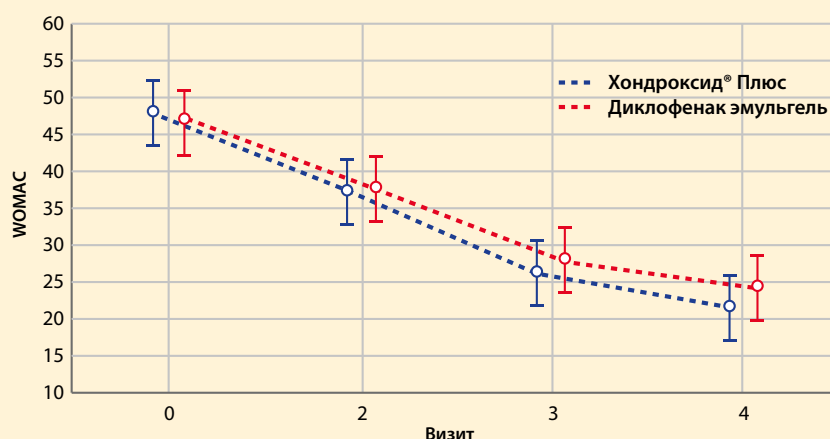


Рисунок 1. Динамика суммарного балла WOMAC в зависимости от визита и препарата. Вероятность отсутствия отличий в зависимости от используемой терапии. Двухфакторный ANOVA $F=0,251$, $p=0,86$ 95% доверительные интервалы

кую анальгетическую активность препарата по сравнению с плацебо ($p < 0,001$). В то же время не было выявлено различий в частоте и выраженности нежелательных явлений в основной и контрольной группах. Представленные данные свидетельствуют о том, что хондроитина сульфат тормозит темпы прогрессирования ОА и является одним из препаратов, который не только обладает симптом-модифицирующим действием, но и активно влияет на структуру пораженного хряща, что было зафиксировано в новых рекомендациях по лечению ОА [12].

Существует большое количество препаратов как для системной, так и для локальной терапии ОА, в которых действующим началом выступает хондроитина сульфат. Интерес вызывают комбинированные препараты для локальной терапии ОА, в состав которых входят симптом-модифицирующие лекарства и быстрого действия (НПВП), и медленного действия. Одним из таких препаратов является Хондроксид® Плюс, включающий в себя хондроитина сульфат (5%) и мелоксикам (1%). Такие комбинированные препараты сум-



мируют достоинства монопрепаратов указанных групп, упрощая использование лекарственных средств пациентом и сводя к минимуму развитие побочных реакций.

Хондроитина сульфат может проникнуть непосредственно в ткани сустава, а именно в субхондральную кость, синовиальную оболочку или суставную жидкость, минуя физиологические барьеры, например кожу и подкожную клетчатку, несмотря на то, что он представляет собой крупномолекулярное соединение. Такая возможность препарата была продемонстрирована в ряде работ и теперь считается доказанной [20]. Пенетрации хондроитина сульфата в ткани сустава способствует и диметилсульфоксид, входящий в состав всех топических форм Хондроксид®. Он не только выступает в роли проводника хондроитина сульфата через клеточные мембраны, но и сам по себе оказывает противовоспалительное, анальгезирующее и фибринолитическое действие [19].

В проведенном нами открытым многоцентровым рандомизированном исследовании в сравнительном аспекте оценивались эффективность и безопасность препарата Хондроксид® Плюс и оригинального диклофенака в форме эмульгеля у больных гонартрозом. Все пациенты были рандомизированы на 2 группы по 45 больных. Группы были сопоставимы по основным показателям и сопутствующей терапии лекарственными препаратами. У всех больных наблюдалась боль в коленных суставах (не менее 40 мм по ВАШ), а также II и III рентгенологические стадии гонартроза. Пациенты основной группы получали крем для наружного применения Хондроксид® Плюс, а пациенты контрольной группы – оригинальный диклофенак в форме эмульгеля. Длительность терапии составила 28 сут. Критерием эффективно-

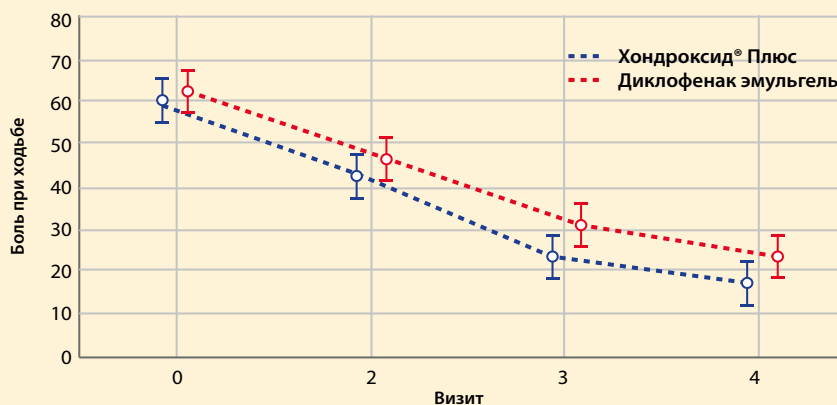


Рисунок 2. Динамика интенсивности боли при ходьбе в зависимости от визита и препарата. Вероятность отсутствия отличий в зависимости от используемой терапии. Двухфакторный ANOVA $F=0,549$, $p=0,65$ 95% доверительные интервалы

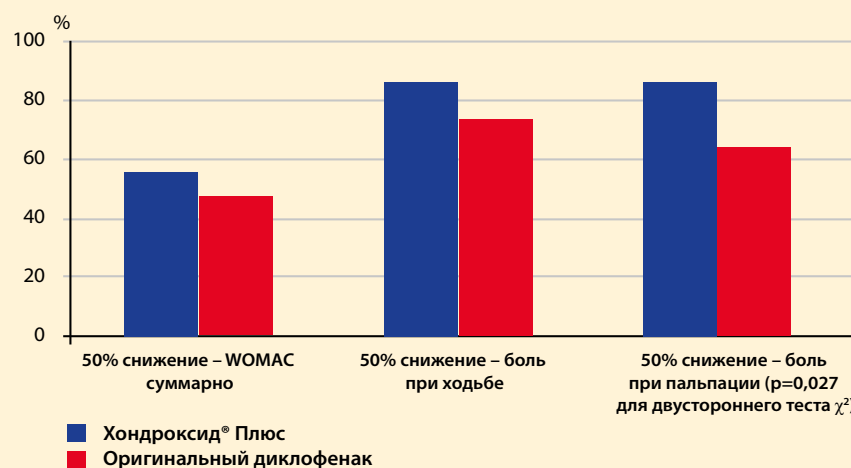


Рисунок 3. Частота ответа на терапию в группах, получавших Хондроксид® Форте и оригинальный диклофенак

сти служило изменение состояния пациента, оцениваемое по опроснику WOMAC (субшкала боли). Оценка боли проводилась по «целевому» коленному суставу – максимально болезненному на момент начала исследования. Ответом на терапию считалось уменьшение значения WOMAC не менее чем на 20%.

В результате проведенного исследования отмечено достоверное снижение всех контролируемых показателей (табл. 1) за исключением окружности сустава. Этот показатель не достиг статистически достоверного уровня – возможно, из-за малой выборки больных.

Снижение интенсивности боли при ходьбе в процессе лечения на 50% и более отмечено у

33 больных (73,3%) в контрольной группе (оригинальный диклофенак) и у 39 больных (86,7%) в основной группе (Хондроксид® Плюс) (рис. 1). Аналогичные результаты получены при оценке интенсивности боли в коленных суставах при ходьбе (рис. 2). Что касается снижения интенсивности боли при пальпации, то она оказалась достоверно ниже при лечении Хондроксидом® Плюс (86,7%) по сравнению с оригинальным диклофенаком в форме эмульгеля (64,4%) – $p=0,027$ для двустороннего теста χ^2 .

В группе, получавшей Хондроксид® Плюс, хороший эффект терапии регистрировался достоверно чаще как по оценке пациента, так и по оценке врача (p для $\chi^2 < 0,01$). Хороший эффект (по мнению па-

циента) локальной терапии препаратом Хондроксид® отмечен у 91,1% больных, оригинальным диклофенаком в форме эмульгеля – у 33,3%. Что касается суммарного показателя WOMAC, т.е. показателя ответа на проводимую терапию, то его снижение на 50% наблюдалось у 21 (46,7%) больного в контрольной группе и у 25 (55,6%) – в группе принимавших Хондроксид® Плюс (рис. 3).

Результаты проведенного исследования показали, что терапия препаратом Хондроксид® Плюс у больных гонартрозом оказывает выраженное обезболивающее и противовоспалительное дей-

ствие, сопоставимое с действием оригинального диклофенака в форме эмульгеля. Снижение интенсивности боли при пальпации на 50% и субъективная оценка эффективности лечения врачом оказались достоверно выше ($p > 0,05$) у больных, принимавших Хондроксид® Плюс. Оба препарата способствовали снижению суточной потребности в НПВП *per os* – примерно в 2 раза по сравнению с исходным уровнем. Нежелательных явлений, связанных с применением исследуемых препаратов, как в начале, так и в конце исследования не наблюдалось.

Таким образом, крем для наружного применения Хондроксид® Плюс обладает отчетливой противовоспалительной и анальгетической активностью. Благодаря наличию в его составе хондроитина сульфата, который проникает в ткани сустава и обладает тропностью к гиалиновому хрящу, возникает характерный терапевтический эффект, а комбинация с мелоксикамом усиливает противовоспалительное действие препарата. Все вышеизложенное позволяет рекомендовать крем для наружного применения Хондроксид® Плюс к использованию в терапии ОА.

Список литературы

1. Arden N., Nevitt M.C. Osteoarthritis: epidemiology // Best Pract Res Clin. Rheumatol. 2006. Vol. 20. P. 3–25.
2. Brandt K.D. Diagnosis and nonsurgical management of osteoarthritis // Professional communications. 2000. 304 p.
3. WHO. Population Ageing and Development 2009, United Nations.
4. Martel-Pelletier J., Pelletier J.-P. Inflammatory Factors Involved in Osteoarthritis. In: Osteoarthritis, Inflammation and Degradation: A Continuum. IOS Press, 2007. P. 3–13.
5. Kraus V.B. Do biochemical markers have a role in osteoarthritis diagnosis and treatment? // Best Pract Res Clin. Rheumatol. 2006. Vol. 20. P. 69–80.
6. Smith R.L. Mechanical Loading Effects on Articular Cartilage Matrix Metabolism and Osteoarthritis. In: Osteoarthritis, Inflammation and Degradation: A Continuum. IOS Press, 2007. P. 14–30.
7. Lane N.E., Schnitzer T.J., Birbara C.A. et al. Tanzeumab for the treatment of pain from osteoarthritis of the knee // N Engl J Med. 2010. Vol. 363 (16). P. 1521–1531.
8. Кригштейн О.С., Голубев Г.Ш. Оценка доказательств эффективности средств, претендующих называться структурно-модифицирующими препаратами // Клинич. фармакология и фармакоэкономика. 2008. №1. М. 55–88.
9. Алексеева Л.И. Симптоматические препараты замедленного действия при лечении ОА // Consilium medicum. 2009. №11 (9). С. 100–104.
10. Volpi N. Chondroitin sulphate for the treatment of osteoarthritis // Curr Med Chem – Anti-Inflammatory and Anti-Allergy Agents. 2005. Vol. 4. P. 221–234.
11. Henrotin Y. Advances in the treatment of osteoarthritis and role of chondroitin sulphate – a review // European Musculoskeletal Review. 2010. Vol. 5 (2). P. 11–17.
12. Zhang W., Moscovitz R.W., Nuki G. et al. OARSI recommendations for the management of hip and knee osteoarthritis, Part II: OARSI evidence-based, expert consensus guidelines // Osteoarthritis Cartilage. 2008. Vol. 16 (2). P. 137–162.
13. Leeb B.F., Schweizer M., Montag K., Smolen J. A meta-analysis of chondroitin sulphate in treatment of osteoarthritis // J. Rheumatol. 2006. Vol. 27. P. 205–211.
14. Henrotin Y. Advances in the treatment of osteoarthritis and role of chondroitin sulphate – a review // European Musculoskeletal Review. 2010. Vol. 5 (2). P. 11–17.
15. Uebelhart D., Malaise V., Marcolongo R. et al. Intermittent treatment of knee osteoarthritis with oral chondroitin sulfate: a one-year, randomized, double-blind, multicenter study versus placebo // Osteoarthritis Cartilage. 2004. Vol. 12. P. 269.
16. Wildi L.M., Raynauld J.P., Martel-Pelletier J. et al. Chondroitin sulphate reduces both cartilage volume loss and bone marrow lesions in knee osteoarthritis patients starting as early as 6 months after initiation of therapy: a randomised, double-blind, placebo-controlled pilot study using MRI // Ann Rheum Dis. 2011. Vol. 70. P. 982–989.
17. Kahan A. et al. Long-term effects of chondroitins 4 and 6 sulfate on knee osteoarthritis: The study on osteoarthritis progression prevention, a two-year, randomized, double-blind, placebo-controlled trial // Arthritis Rheum. 2009. Vol. 60 (2). P. 524–533.
18. Valenta C., Barbara G., Auner B.G. The use of polymers for dermal and transdermal delivery // Eur. J. Pharmaceutics and Biopharmaceutics. 2004. Vol. 58 (Issue 2). P. 279–89.
19. Окорков А.Н. Лечение болезней внутренних органов. М.: Медицина, 1999. Т. 2. С. 75.

Впервые опубликовано в «Русском медицинском журнале», 3/2013.

**УТВЕРЖДЕНА**

Приказом председателя Комитета контроля
медицинской и фармацевтической
деятельности Министерства
здравоохранения Республики Казахстан
РК-ЛС-5№020295 от «20» января 2014 г.

Торговое название

Хондроксид® Плюс

Международное непатентованное название

Нет

Лекарственная форма

Крем для наружного применения, 30 г

Состав

1 г крема содержит
активные вещества - хондроитина сульфат
натрия 50 мг
мелоксикам 10 мг,
вспомогательные вещества:
диметилсульфоксид, пропиленгликоль,
макрогола цетостеариловый эфир, спирт
цетостеариловый [сумма цетилового
и стеарилового спирта не более 90 %,
стеариловый спирт не менее 40%], парафин
жидкий, вазелин, имидомочевина, натрия
дисульфит, вода.

Описание

Крем от светло-желтого с зеленоватым
оттенком до желтого с зеленоватым оттенком
цвета, с запахом диметилсульфоксида

Фармакотерапевтическая группа

Другие препараты для местного лечения
заболеваний опорно-двигательного аппарата.
Хондроитина сульфат
Код АТХ M02AX10

Фармакологические свойства**Фармакокинетика**

Не описана.

Фармакодинамика

Хондроксид® Плюс крем обладает
комбинированным действием: замедляет
прогрессирование остеоартроза и

остеохондроза, оказывает обезболивающее
действие, способствует увеличению объема
движения суставов (в области нанесения
крема), обладает противовоспалительным
действием, уменьшает припухлость суставов.
Благодаря оптимальному сочетанию
компонентов крема отмечается взаимное
усиление их обезболивающего и противо-
воспалительного эффектов.

Хондроитина сульфат – высокомолекулярный
мукополисахарид, который является
естественным компонентом хрящевой
ткани. Хондроитина сульфат улучшает
фосфорно-кальциевый обмен в хрящевой
ткани, ингибирует ферменты, вызывающие
поражение хрящевой ткани, тормозит
процессы дегенерации (разрушения)
хрящевой ткани, стимулирует синтез
гликозаминогликанов, способствует
регенерации (восстановлению) хрящевых
поверхностей суставов, ускоряет процессы
их репарации, препятствует коллапсу
соединительной ткани. Это приводит к
уменьшению болезненности и увеличению
подвижности пораженных суставов.
Мелоксикам – нестероидное
противовоспалительное средство, обладает
противовоспалительным, анальгетическим
действием.

Мелоксикам избирательно ингибирует
циклооксигеназу 2, нарушает метаболизм
арахидоновой кислоты, уменьшает в очаге
воспаления количество простагландинов
(медиаторов боли и воспаления). Мелоксикам
является хондронейтральным препаратом, не
оказывает негативного влияния на хрящевую
ткань, не влияет на
синтез протеогликана хондроцитами
суставного хряща.

Показания к применению

- дегенеративно-дистрофические заболевания
опорно-двигательного аппарата (лечение и
профилактика остеоартроза, остеоартроза
позвоночника и иных заболеваний мышц и
суставов, сопровождающихся отёчностью и
болевым синдромом)

Способ применения и дозы

Наружно. Слегка втирают полоску крема
длиной от 1 до 5 см, 2-3 раза в день.

Необходимое количество препарата зависит

от размера болезненной зоны. После нанесения препарата необходимо тщательно вымыть руки. Курс лечения зависит от показаний и отмечаемого эффекта. После 2-х недель использования препарата следует проконсультироваться с врачом.

Побочные действия

- реакции гиперчувствительности (зуд, покраснение, кожная сыпь, крапивница, отек Квинке)
- контактный дерматит, буллезный дерматит, пустулезные высыпания
- бронхоспастические реакции, астма (у предрасположенных пациентов после назначения нестероидных противовоспалительных средств, включая мелоксикам)
- реакции фотосенсибилизации

Противопоказания

- гиперчувствительность к компонентам препарата, а также к другим нестероидным противовоспалительным средствам
- нарушение целостности кожных покровов в области нанесения препарата
- детский возраст до 12 лет
- беременность и период лактации

Лекарственные взаимодействия

Случаи взаимодействия или несовместимости с другими лекарственными средствами не описаны.

Особые указания

Препарат следует наносить только на неповрежденную кожу, избегая попадания на открытые раны. Не следует допускать попадания препарата в глаза и на слизистые оболочки. Следует проконсультироваться с врачом перед совместным применением Хондроксид® Плюс крема с другими нестероидными противовоспалительными препаратами, а также при необходимости использования препарата более 2-х недель. Особенности влияния лекарственного препарата на способность управлять автомобилем или потенциально опасными механизмами
Не вызывает седативного эффекта, психомоторных нарушений и не оказывает влияния на способность управлять автомобилем или потенциально опасными механизмами.

Передозировка

Крайне низкая системная абсорбция активных компонентов препарата при наружном применении делает передозировку практически не возможной.

Форма выпуска и упаковка

По 30 г в тубы алюминиевые или полиэтиленовые ламинатные.

По 1 тубе вместе с инструкцией по медицинскому применению на государственном и русском языках помещают в пачку из картона.

Условия хранения

Хранить при температуре не выше 20 °С.

Хранить в недоступном для детей месте!

Срок хранения

2 года

Не использовать препарат по истечении срока годности.

Условия отпуска из аптек

Без рецепта

Производитель

ОАО «Нижфарм», Российская Федерация
603950, г. Нижний Новгород,
ГСП-459, ул. Салганская, 7
тел.: (831) 278-80-88
факс: (831) 430-72-28
веб сайт: <http://www.nizhpharm.ru>

Наименование и страна владельца регистрационного удостоверения

ОАО «Нижфарм», Российская Федерация

Адрес организации, принимающей на территории Республики Казахстан претензии от потребителей по качеству продукции (товара)

Представительство ОАО «Нижфарм»
050043, Республика Казахстан,
г. Алматы, мкр. Хан-Танири, 55б
тел.: (727) 2222-100
факс: (727) 398-64-95
e-mail: almaty@stada.kz



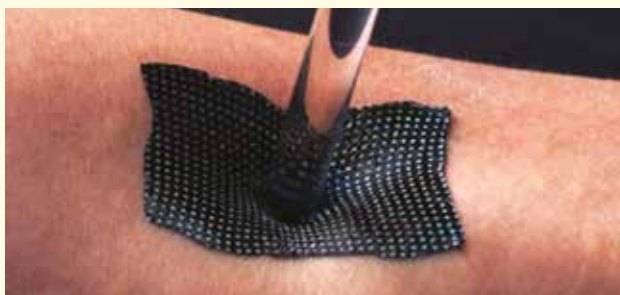
За работой сердца и сосудов проследят с помощью пластыря

Группа американских и китайских специалистов разработала ультратонкий эластичный пластырь, позволяющий проводить круглосуточный мониторинг сердечно-сосудистой функции. Описание разработки приводится в журнале *Nature Communications*.

Приклеиваемый к коже пластырь площадью пять квадратных сантиметров представляет собой матрицу из 3600 наночеек, содержащих термочувствительные (способные менять цвет при изменении температуры) жидкие кристаллы на гибкой подложке. Беспроводное электронное сенсорное устройство считывает цветовые изменения и передает данные на компьютер, где специально разра-

ботанная программа интерпретирует полученную информацию в температурный профиль.

На основании суточных колебаний температуры кожи и подкожного кровотока программа выдает заключение о состоянии сердечно-сосудистой деятельности. Пластырь может быть приклеен к коже постоянно, что позволяет круглосуточно следить за здоровьем пациентов, находящихся в группе риска.



Считывание цветовых данных с пластыря. Фото авторов

Генная терапия помогла создать кардиостимулятор из живых клеток



Ученые из Cedars-Sinai Heart Institute за работой. Фотография с сайта drtwanalsparkarticle.org.

Американские кардиологи разработали минимально инвазивную процедуру по пересадке гена, который превращает неспециализированные клетки сердца в клетки водителя сердечного ритма. Результаты исследования опубликованы в журнале *Science Translational Medicine*.

В здоровом сердце в участке сердечной мышцы, называемом синусно-предсердным узлом, генерируются импульсы, которые задают частоту сердечных сокращений. У людей с серьезными нарушениями сердечного ритма электрокардиостимулятор (ЭКС, или искусственный водитель сердца) является единственным выходом. ЭКС имплантируется под кожу пациента и поддерживает нормальную частоту сокращений сердца; это надежное устройство, сохраняющее жизнь миллионам людей в мире, однако оно имеет свои ограничения.

Теперь ученые из Cedars-Sinai Heart Institute в Лос-Анджелесе разработали малоинвазивную тех-

нологию создания так называемого «биологического кардиостимулятора» с помощью внедрения в сердечные клетки вирусного гена. Исследователи воспроизвели патологию сердечного ритма в экспериментах на свиньях. Для этого они разрушили клетки естественного водителя сердечного ритма высокочастотными радиоволнами, в результате чего средняя частота пульса у животных снизилась с нормальных 100 ударов в минуту до 50.

Затем при помощи ослабленного вируса через катетер исследователи внедрили в клетки сердца животных ген T-box 18 — эмбриональный фактор транскрипции, отвечающий за ранний этап развития организма и, в частности, за дифференцировку клеток сердца (кардиомиоцитов) в клетки водителя сердечного ритма. Как показали результаты исследования, уже через день данные клетки начали выполнять функции водителя ритма, и частота сердечных сокращений у животных вернулась к прежним нормальным значениям. Длительность всего эксперимента составила две недели, на протяжении которых у свиней сохранился нормальный ритм сердечных сокращений в положении стоя, лежа и при движении.

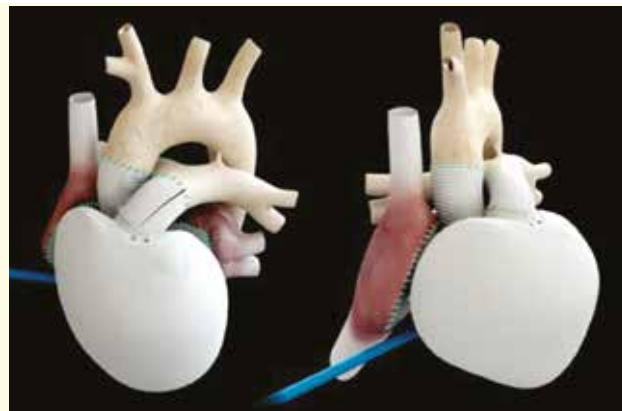
Авторы статьи отмечают, что эффект от генной терапии может оказаться временным, тем не менее, даже ограниченный во времени положительный эффект генной терапии можно быть использован в различных ситуациях. Например, в случае, если в организм пациента попадет инфекция, электрокардиостимулятор необходимо извлечь и провести медикаментозное лечение, на протяжении которого сердечная деятельность может быть поддержана с помощью генной терапии. Также данная технология может помочь детям с пороками сердца. Как ожидают ученые, если дальнейшие испытания пройдут успешно, такая процедура может быть внедрена в медицинскую практику через несколько лет.

«Космическое» искусственное сердце пересадили второму пациенту

Французская биомедицинская компания Carmat официально подтвердила 8 сентября информацию о том, что разработанное ею искусственное сердце получил второй с начала клинических испытаний устройства пациент, сообщает Reuters. Компания заявляет о твердом намерении продолжить испытания прибора, представляющего собой, по мнению создателей, наиболее совершенное искусственное сердце из всех существующих в мире на данный момент, на еще двоих смертельно больных участниках, несмотря на гибель первого из них.

Сердце Carmat представляет собой биомеханический аналог живого сердца и призвано максимально полноценно заменить этот орган на достаточно долгий период времени, который может потребоваться пациенту в ожидании трансплантации донорского сердца. Среди преимуществ сердца Carmat перед существующими устройствами – легкий вес (всего 900 граммов в сравнении с 6,1 килограмма, которое весит одобренное для применения в США, Канаде и Европе искусственное сердце производства Syn Cardia Systems), а также высокая биосовместимость с собственными тканями и органами организма, снижающая риск отторжения, благодаря применению самых современных синтетических и биоматериалов. В частности, все поверхности клапанов, непосредственно контактирующие с кровью, изготовлены из микропористого биоматериала, полученного из ткани сердечной мышцы коров. Это позволяет предотвратить риск образования тромбов – одну из основных проблем, возникающих при использовании имплантируемых устройств – и, соответственно, снизить пациентам дозу антикоагулянтов.

Встроенные сенсоры регулируют интенсивность работы устройства в зависимости от физической нагрузки пациента и передают данные на больничные компьютеры, что позволяет осуществлять удаленный мониторинг состояния уже выписанного домой больного. Питание искусственного сердца осуществляется за счет обеспечивающих 12-часовую работу литиевых батареек, трехкилограммовый пояс из которых пациент носит на теле. Разработчики утверждают, что их детище, наполовину состоящее из новейших высокотехнологичных биоматериалов, а наполовину – из компонентов, обычно используемых при создании космических аппаратов, представляет собой последнее слово в сфере биомедицины. Создатель устройства, кардиохирург Ален Карпентье (Alain Carpentier) занимался его разработкой в общей сложности 25 лет и в 2008 году создал компа-



Сердце Carmat. Изображение с сайта gizmag.com

нию Carmat как дочернее предприятие Европейского аэрокосмического и оборонного концерна (EADS) Astrium, что дало ему и его коллегам доступ к космическим технологиям. Рассчитано сердце Carmat на 230 миллионов сокращений и не менее пяти лет бесперебойной службы, позволяющей пациенту вести нормальный образ жизни.

В октябре 2013 года Управление по контролю качества лекарственных препаратов и медицинского оборудования Франции (Agence Nationale de Securite du Medicament et des produits de sante) разрешило начать первую стадию клинических испытаний устройства. 18 декабря в госпитале имени Жоржа Помпиду в Париже команда из 16 кардиохирургов во главе с Карпентье установила сердце Carmat 76-летнему добровольцу Клоду Дани (Claude Dany), находившемуся в терминальной стадии сердечной недостаточности. Как сообщалось, после операции состояние больного значительно улучшилось. Однако Дани прожил с новым сердцем всего 75 дней, скончавшись 2 марта 2014 года. После смерти Дани клинические испытания устройства были приостановлены до выяснения ее причин. О результатах расследования пока ничего не известно.

Вторая операция по пересадке сердца Carmat состоялась в университетской клинике Нанта. Компания заявила о том, что пока не намерена разглашать никаких данных ни о пациенте, ни о подробностях испытания технической реализуемости проекта. Известно лишь, что новый участник, как и Дани, накануне операции находился на пороге смерти. Итоги испытаний будут признаны успешными, если пациент проживет с искусственным сердцем в течение месяца. Затем сердца Carmat будут установлены еще двум смертельно больным пациентам. В случае позитивных результатов первой стадии испытаний, устройство предполагается имплантировать примерно 20 пациентам с менее тяжелым поражением сердечной функции. Кроме того, компания планирует в 2015 году подать заявку на право вывода своей разработки на европейский рынок. Стоимость сердца Carmat в настоящее время превышает 155 тысяч евро.

Убежать от инфаркта: никогда не поздно

Как показывают результаты научных исследований, если речь идет о профилактике сердечно-сосудистых заболеваний, очевидное оказывается вполне вероятным и как раз наиболее эффективным. Пять простых, общеизвестных постулатов здорового образа жизни – правильное питание, отказ от курения, умеренное потребление алкоголя, регулярные физические упражнения, поддержание нормального веса – способны практически свести на нет риск инфаркта миокарда и других нарушений работы сердца и сосудов. Причем, как выяснилось, начать новую жизнь никогда не поздно. И это действительно работает.

Это показали свежие данные, приведенные в докладе Европейского общества кардиологии. Его основным итогом стала не наметившаяся в последнее десятилетие общая тенденция к сокращению заболеваемости сердечно-сосудистыми заболеваниями в Европе, а невероятный региональный дисбаланс в этой области.

В целом оказалось, что в таких странах бывшего СССР, как Беларусь, Казахстан, Киргизстан, Россия и Украина уровни смертности от ишемической болезни сердца среди мужчин 55-59 лет выше, чем у 75-80-летних французов.

При этом в таких европейских странах, как Бельгия, Дания, Франция, Израиль, Люксембург, Нидерланды, Португалия, Словения, Испания и Сан-Марино – сердечно-сосудистые заболевания впервые сместились на второе место после рака среди причин смерти у мужчин, а в Дании также и у женщин.

Авторы доклада увязывают такое положение дел не с плохой генетикой или невысоким качеством медицинского обслуживания, а, в первую очередь, с так называемыми негативными факторами окружающей среды, к которым, помимо загрязненного воздуха и воды, относится как раз привычный, укоренившийся образ жизни населения – курение, алкоголь, нездоровое питание. В отличие от жителей западных стран, иде-

ология здорового образа жизни не находит отклика у основной массы населения стран бывшего СССР.

А зря – как показало масштабное исследование, проведенное шведскими учеными и опубликованное в *Journal of the American College of Cardiology*, следование этим пяти простым правилам действительно спасает мужчин от инфаркта. Авторы 11 лет, с 1997 по 2009 год, наблюдали за образом жизни и здоровьем почти 21 тысячи полностью здоровых на старте исследования жителей Швеции в возрасте 45-79 лет. Участники регулярно заполняли анкеты, отвечая на вопросы о своем питании, уровне потребления алкоголя, курении, уровне физической активности и накоплении абдоминального жира (окружности талии).

В итоге было подтверждено, что наименьший риск развития инфаркта миокарда – у мужчин, окружность талии которых не превышает 95 сантиметров, полностью отказавшихся от курения, хотя бы 40 минут в день посвящающих ходьбе пешком или езде на велосипеде, хотя бы час в неделю занимающихся спортом, умеренно потребляющих алкоголь и регулярно – фрукты, овощи, бобовые, зерновые, орехи, рыбу и молочные продукты с низким содержанием жира. Соблюдение всех этих условий способно предотвратить четыре случая инфаркта из пяти, на 86 процентов снижая риск подобного развития события по сравнению с полным отказом от здорового образа жизни.

«Удивителен не сам факт положительного влияния здорового образа жизни на сердечную функцию, а то, насколько значительным оказалось это влияние, – прокомментировала результаты исследования его ведущий автор Агнета Акессон (Agneta Akesson) из Karolinska Institutet (Стокгольм). – В этой связи важно отметить, что все в руках самого человека, и чем раньше произойдут позитивные изменения, тем лучше».

Между тем, результаты исследования, проведенного специалистами из Северо-Западного университета (Чикаго, США), показали, что сделать это никогда не поздно. Даже в 30-40 лет кардинальные перемены в образе жизни способны приостановить и даже обратить вспять уже начавшиеся негативные изменения в работе сердца и сосудов. Этот вывод ученые сделали на основании анализа собранного за 20 лет наблюдений массива данных относительно образа жизни и двух важных факторов риска развития сердечно-сосудистых заболеваний – уровня кальциноза коронарных сосудов и толщины слоя интима-медиа – более пяти тысяч мужчин и женщин, возраст которых на старте исследования составлял от 18 до 30 лет.

В начале менее 10 процентов из участников соблюдали все пять правил здорового образа жизни, а через 20 лет уже около 25 процентов сообщили, что придерживаются хотя бы одного из них. Было установлено, что каждый поворот к более правильной жизни даже в зрелом возрасте статистически связан с улучшением положения дел в сердечно-сосудистой области.



Иллюстрация с сайта livestrong.com

БИПРОЛ

Бисопролол

Показания к применению

- артериальная гипертензия
- ишемическая болезнь сердца:
профилактика приступов
стенокардин

Лекарственная форма

Таблетки 5 мг, 10 мг,
покрытые плёночной оболочкой

Состав

Одна таблетка содержит
бисопролола фумарат 5 мг или 10 мг

Способ применения и дозы

Препарат принимается внутрь, однократно, утром натощак.

Суточная доза составляет 5 мг и может быть увеличена до 10 мг 1 раз в сут

Максимальная суточная доза – 20 мг.

Препарат рекомендуется отменять постепенно, снижая дозу в течение
2 недель и более (снижают дозу на 25 % в течение 3-4-х дней).



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